



Raccomandazioni
della linea guida sulla diagnosi
e sul trattamento di adulti
con disturbo dello spettro autistico

MATERIALI SUPPLEMENTARI

INDICE

| | |
|---|----------|
| PROGETTO DI VITA | 5 |
| PROCEDURE PER LA VALUTAZIONE STANDARDIZZATA DELLE PREFERENZE..... 6 | |
| Quesito | 6 |
| Protocollo Revisione Sistematica..... | 6 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 8 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 12 |
| Evidence to Decision framework | 19 |
| Riassunto dei giudizi | 26 |
| Tipo di raccomandazione..... | 26 |
| Tabella 1: Sintesi e valutazione della qualità delle prove sulla valutazione delle preferenze | 27 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 32 |
| Consultazione pubblica..... | 32 |
| Revisione esterna indipendente | 36 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 36 |
| Bibliografia..... | 37 |
| VALUTAZIONE DELLA (MIGLIORE) CONDIZIONE ABITATIVA..... 42 | |
| Quesito | 42 |
| Protocollo Revisione Sistematica..... | 42 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 43 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 52 |
| Evidence to Decision framework | 59 |
| Riassunto dei giudizi | 71 |
| Tipo di raccomandazione..... | 72 |
| Summary of Findings | 73 |
| Tabella Grade..... | 75 |
| Sintesi e valutazione della qualità delle prove | 77 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 79 |
| Consultazione pubblica..... | 79 |
| Revisione esterna indipendente | 82 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 82 |
| Bibliografia..... | 83 |
| INTERVENTI DI SUPPORTO ALL'INSERIMENTO LAVORATIVO E ALLE ATTIVITA' OCCUPAZIONALI 87 | |
| Quesito | 87 |
| Protocollo Revisione Sistematica..... | 87 |

| | |
|--|------------|
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 89 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 91 |
| Evidence to Decision framework | 94 |
| Riassunto dei giudizi | 112 |
| Tipo di raccomandazione..... | 113 |
| Tabella Grade..... | 114 |
| Summary of Findings | 117 |
| Valutazione dell'analisi economica..... | 122 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 123 |
| Consultazione pubblica..... | 124 |
| Revisione esterna indipendente | 127 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 127 |
| Bibliografia..... | 128 |
| QUALITA' DI VITA NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA..... | 132 |
| Quesito | 132 |
| Protocollo revisione sistematica..... | 132 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 133 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 136 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 152 |
| Consultazione pubblica..... | 152 |
| Revisione esterna indipendente | 156 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 156 |
| Bibliografia..... | 157 |
| INTERVENTI FARMACOLOGICI | 164 |
| FARMACI ANTIPSICOTICI | 165 |
| Quesito | 165 |
| Protocollo revisione sistematica..... | 165 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 168 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 181 |
| Popolazione 1: adulti con diagnosi di ASD..... | 193 |
| Evidence to Decision Framework..... | 193 |
| Riassunto dei giudizi | 206 |
| Tipo di raccomandazione | 207 |
| Tabella Grade | 208 |
| Summary of Findings | 213 |
| Forest Plot..... | 217 |
| Bibliografia | 218 |
| Popolazione 2: adulti con diagnosi di ASD e comportamenti problema | 221 |
| Evidence to Decision Framework..... | 221 |
| Riassunto dei giudizi | 236 |

| | |
|--|------------|
| Tipo di raccomandazione | 237 |
| Tabella Grade..... | 238 |
| Summary of Findings | 245 |
| Forest Plot..... | 253 |
| Bibliografia | 255 |
| Popolazione 3: Adulti con diagnosi di ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici..... | 258 |
| Evidence to Decision Framework..... | 258 |
| Riassunto dei giudizi | 272 |
| Tipo di raccomandazione | 273 |
| Tabella Grade..... | 274 |
| Summay of Findings..... | 280 |
| Forest Plot..... | 285 |
| Bibliografia | 286 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 290 |
| Consultazione pubblica..... | 291 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 303 |
| Revisione esterna indipendente | 304 |
| Formulazione finale delle raccomandazioni | 304 |
| FARMACI ANTIDEPRESSIVI..... | 306 |
| Quesito | 306 |
| Protocollo revisione sistematica..... | 306 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 308 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 311 |
| Evidence to Decision Framework (EtD) | 314 |
| Riassunto dei giudizi | 328 |
| Tipo di raccomandazione..... | 329 |
| Tabella Grade..... | 330 |
| Summary of Findings (SoF) | 336 |
| FOREST PLOT..... | 342 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 343 |
| Consultazione pubblica..... | 344 |
| Revisione esterna indipendente | 350 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 350 |
| Bibliografia | 351 |
| FARMACI ANTIEPILETTICI/STABILIZZATORI..... | 357 |
| Quesito | 357 |
| Protocollo revisione sistematica..... | 357 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 359 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 362 |
| Evidence to Decision Framework (EtD) | 366 |

| | |
|---|------------|
| Riassunto dei giudizi | 379 |
| Tipo di raccomandazione..... | 380 |
| Tabella Grade..... | 381 |
| Summary of Findings (SoF) | 385 |
| FOREST PLOT..... | 389 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 391 |
| Consultazione pubblica..... | 392 |
| Revisione esterna indipendente | 401 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 401 |
| Bibliografia..... | 402 |
| FARMACI PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA | 407 |
| Quesito | 407 |
| Protocollo revisione sistematica..... | 407 |
| Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 410 |
| Processo di selezione degli studi e risultati | 413 |
| Adulti con ASD senza comorbidità di ADHD | 417 |
| Evidence to Decision Framework (EtD)..... | 417 |
| Riassunto dei giudizi | 434 |
| Tipo di raccomandazione..... | 435 |
| Tabella Grade..... | 436 |
| Summary of Findings (SoF) | 443 |
| FOREST PLOT..... | 451 |
| Bibliografia | 455 |
| Adulti con ASD e comorbidità di ADHD | 462 |
| Evidence to Decision Framework..... | 462 |
| Riassunto dei giudizi | 481 |
| Tipo di raccomandazione..... | 482 |
| Tabella Grade | 483 |
| Summary of Findings (SoF) | 493 |
| FOREST PLOT..... | 503 |
| Bibliografia | 511 |
| Policy per la gestione del conflitto di interesse | 518 |
| Consultazione pubblica..... | 519 |
| Revisione esterna indipendente | 530 |
| Formulazione finale della raccomandazione | 530 |

PROGETTO DI VITA

PROCEDURE PER LA VALUTAZIONE STANDARDIZZATA DELLE PREFERENZE

Quesito

Negli adulti con ASD, per la pianificazione del progetto di vita si dovrebbero utilizzare procedure per la valutazione standardizzata delle preferenze?

Protocollo Revisione Sistematica

Popolazione

Adulti nello spettro autistico che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e che presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche, (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica), memoria, attenzione, funzioni esecutive. La strategia di ricerca ha incluso anche persone con disabilità intellettiva senza spettro autistico e popolazione con disturbi psichiatrici per coprire la sottopopolazione ad alto funzionamento.

Intervento

valutazione delle preferenze con procedure standardizzate preference assessment, preference evaluation, life project, Paired-stimulus preference assessment, Multiple-stimulus-without-replacement preference assessment, Free-operant preference assessment, Response-restriction preference assessment, video-based preference assessment, Multiple-stimulus-with-replacement, Single Stimulus preference assessment, Stimulus Preference Coding System (SPCS), systematic assessment of preference, eye gaze, olfactory stimuli, verbal or pictorial or tangible stimuli. Reinforcer Assessment For Individuals With Severe Disability (Raisd);

Confronto

Nessuna valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.

Esiti (outcomes)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal panel della linea guida di grande rilevanza per adulti nello spettro autistico. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- Qualità di vita
- Individuazione di rinforzatori
- stimoli in grado di incrementare capacità oggetto di insegnamento
- Soddisfazione e felicità; Autodeterminazione; incremento delle capability (opportunità)
- inclusione sociale
- Comportamenti problema; consapevolezza e autorappresentanza (self-advocacy);
- Abilità comunicative

- Funzionamento generale
- Autostima

Tipi di studi inclusi

Inizialmente, sono stati inclusi studi randomizzati e controllati dove è stata valutata l'efficacia della valutazione delle preferenze con procedure standardizzate con l'assenza di valutazione delle preferenze con procedure standardizzate. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, e gli studi open-label. Considerata l'assenza di prove di efficacia provenienti da studi randomizzati e controllati è stata effettuata una ricerca aggiuntiva di revisioni sistematiche di studi osservazionali. Tale ricerca è stata condotta sulla popolazione di interesse ASD e/o DI adulti e indiretta (bambini e adolescenti) e su quella indiretta (popolazione con disturbi psichiatrici). Non avendo evidenziato revisioni sistematiche che includessero studi osservazionali con braccio di controllo, sono state incluse revisioni sistematiche di serie di casi in cui l'obiettivo principale era la valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopracitate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti (ASD e/o DI)

Pubmed (18/02/2023)

((((((("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR (((("Asperger's Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger's Diseases"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Diseases"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorders"[Title/Abstract] OR "Asperger's Disorder"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Aspergers Syndrome"[Title/Abstract] OR "Disorder, Autistic"[Title/Abstract] OR "Disorders, Autistic"[Title/Abstract] OR "Kanner's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanners Syndrome"[Title/Abstract] OR "Autism, Infantile"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Autism, Early Infantile"[Title/Abstract] OR "Early Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism, Early"[Title/Abstract] OR "Autism Spectrum Disorders"[Title/Abstract] OR 'pervasive development'[Title/Abstract] OR 'pervasive developmental'[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR 'kanner syndromes'[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR 'pdd nos'[Title/Abstract] OR asd[Title/Abstract] OR autism*[Title/Abstract] OR autistic*[Title/Abstract] OR "ADHD"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Choice Behavior"[Mesh]) OR "Behavior Therapy"[Mesh])))) OR (((("Behavior, Choice"[Title/Abstract] OR "Behaviors, Choice"[Title/Abstract] OR 'Choice Behaviors'[Title/Abstract] OR 'Approach Behavior'[Title/Abstract] OR 'Approach Behaviors'[Title/Abstract] OR 'Behavior, Approach'[Title/Abstract] OR 'Behaviors, Approach'[Title/Abstract] OR 'Conditioning Therapy'[Title/Abstract] OR 'Therapy, Conditioning'[Title/Abstract] OR 'Conditioning Therapies'[Title/Abstract] OR 'Behavior Modification'[Title/Abstract] OR 'Behavior Modifications'[Title/Abstract] OR 'Therapy, Behavior'[Title/Abstract] OR 'Behavior Therapies'[Title/Abstract])))) OR ("preference assessment"[Title/Abstract] OR "preference evaluation"[Title/Abstract] OR "life project"[Title/Abstract] OR "Paired-stimulus preference assessment"[Title/Abstract] OR "Multiple-stimulus-without-replacement"[Title/Abstract] OR "Free-operant preference assessment"[Title/Abstract] OR "Response-restriction preference assessment"[Title/Abstract] OR "Response-restriction analysis" [Title/Abstract] OR "videobased preference assessment"[Title/Abstract] OR "Multiple-stimulus-with-replacement"[Title/Abstract] OR "Single Stimulus preference assessment"[Title/Abstract] OR "Stimulus Preference Coding System (SPCS)"[Title/Abstract] OR "systematic assessment of preference"[Title/Abstract] OR "eye gaze" [Title/Abstract] OR "olfactory stimuli"[Title/Abstract] OR "verbal stimuli"[Title/Abstract] OR "pictorial stimuli"[Title/Abstract] OR "tangible stimuli"[Title/Abstract] OR "Reinforcer Assessment For Individuals With Severe Disability (Raisd)"[Title/Abstract] ")))

Embase (18/02/2023)

#1 'autism'/exp/mj
#2 'aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism, infantile' OR 'infantile autism' OR 'autism, early infantile' OR

'early infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic* OR 'adhd':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'decision making':exp/mj OR 'behavior therapy':exp/mj

#5 'behavior, choice' OR 'behaviors, choice' OR 'choice behaviors' OR 'approach behavior' OR 'approach behaviors' OR 'behavior, approach' OR 'behaviors, approach' OR 'conditioning therapy' OR 'therapy, conditioning' OR 'conditioning therapies' OR 'behavior modification' OR 'behavior modifications' OR 'therapy, behavior' OR 'behavior therapies' OR 'preference assessment' OR 'preference evaluation' OR 'life project' OR 'paired-stimulus preference assessment' OR 'multiple-stimulus-without-replacement' OR 'free-operant preference assessment' OR 'response-restriction preference assessment' OR 'response-restriction analysis' OR 'videobased preference assessment' OR 'multiple-stimulus-with-replacement' OR 'single stimulus preference assessment' OR 'stimulus preference coding system (spcs)' OR 'systematic assessment of preference' OR 'eye gaze' OR 'olfactory stimuli' OR 'verbal stimuli' OR 'pictorial stimuli' OR 'tangible stimuli' OR 'reinforcer assessment for individuals with severe disability (raisd)':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#9 #7 AND #8

PsycInfo (18/02/2023)

MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders") OR ab("Asperger Disease" OR "Aspergers Disease" OR "Asperger Disease" OR "Asperger Diseases" OR "Asperger Disorder" OR "Asperger Disorders" OR "Asperger Disorder" OR "Aspergers Disorder" OR "Asperger Syndrome" OR "Aspergers Syndrome" OR "Disorder, Autistic" OR "Disorders, Autistic" OR "Kanner's Syndrome" OR "Kanner Syndrome" OR "Kanners Syndrome" OR "Autism, Infantile" OR "Infantile Autism" OR "Autism, Early Infantile" OR "Early Infantile Autism" OR "Infantile Autism, Early" OR "Autism Spectrum Disorders" OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic* OR "ADHD") AND MJMAINSUBJECT.EXACT("Choice Behavior") OR MJMAINSUBJECT.EXACT("Behavior Therapy") OR ab("Behavior, Choice" OR "Behaviors, Choice" OR 'Choice Behaviors' OR 'Approach Behavior' OR 'Approach Behaviors' OR 'Behavior, Approach' OR 'Behaviors, Approach' OR 'Conditioning Therapy' OR 'Therapy, Conditioning' OR 'Conditioning Therapies' OR 'Behavior Modification' OR 'Behavior Modifications' OR 'Therapy, Behavior' OR 'Behavior Therapies' OR "preference assessment" OR "preference evaluation" OR "life project" OR "Paired-stimulus preference assessment" OR "Multiple-stimulus-without-replacement" OR "Free-operant preference assessment" OR "Response-restriction preference assessment" OR "Response-restriction analysis" OR "videobased preference assessment" OR "Multiple-stimulus-with-replacement" OR "Single Stimulus preference assessment" OR "Stimulus Preference Coding System (SPCS)" OR "systematic assessment of preference" OR "eye gaze" OR "olfactory stimuli" OR "verbal stimuli" OR "pictorial stimuli" OR "tangible stimuli" OR "Reinforcer Assessment For Individuals With Severe Disability (Raisd)"

Ricerca sistematica delle fonti (con disturbi psichiatrici)

Pubmed (18/02/2023)

((((((((((("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (((((((("Depressive Disorder*[Title/Abstract]) OR ("Depressive Neurose"[Title/Abstract])) OR ("Endogenous Depression"[Title/Abstract])) OR ("Depressive Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Neurotic Depression"[Title/Abstract])) OR (Melancholia[Title/Abstract])) OR ("Unipolar Depression"[Title/Abstract])) OR (Depression[Title/Abstract]))) OR ("Anxiety"[Mesh])) OR (((Hypervigilance[Title/Abstract]) OR (Nervousness[Title/Abstract])) OR ("Social Anxiet*[Title/Abstract]))) OR ("Schizophrenia"[Mesh])) OR ((Schizophrenia[Title/Abstract]) OR ("Schizophrenic Disorder"[Title/Abstract]))) OR ("Psychotic Disorders"[Mesh])) OR (((("Psychotic Disorder"[Title/Abstract]) OR (Psychos*[Title/Abstract])) OR ("Schizoaffective Disorder"[Title/Abstract])) OR ("Schizophreniform Disorder"[Title/Abstract])) OR ("Brief Reactive Psychos*[Title/Abstract])) OR ("Antisocial Personality Disorder"[Title/Abstract]))) OR ("Borderline Personality Disorder"[Mesh])) OR ("Histrionic Personality Disorder"[Mesh])) OR (((((((("Antisocial Personality Disorder"[Title/Abstract]) OR ("Sociopathic Personalit*[Title/Abstract])) OR ("Psychopathic Personalit*[Title/Abstract])) OR ("Antisocial Personalit*[Title/Abstract])) OR ("Dyssocial Behavior"[Title/Abstract])) OR ("Borderline Personality Disorder"[Title/Abstract])) OR ("Hysterical Personalit*[Title/Abstract])) OR ("Histrionic Personality Disorder"[Title/Abstract])) OR ("Personality Disorder"[Title/Abstract])) OR ("Narcissistic Personality Disorder"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((("Behavior Choice"[Title/Abstract]) OR ("Choice Behaviors"[Title/Abstract])) OR ("Approach Behavior"[Title/Abstract])) OR ("Approach Behaviors"[Title/Abstract])) OR ("Conditioning Therapy"[Title/Abstract])) OR ("Conditioning Therapies"[Title/Abstract])) OR ("Behavior Modification"[Title/Abstract])) OR ("Behavior Modifications"[Title/Abstract])) OR ("Therapy Behavior"[Title/Abstract])) OR ("Behavior Therapies"[Title/Abstract])) OR ("preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("preference evaluation"[Title/Abstract])) OR ("life project"[Title/Abstract])) OR ("Paired-stimulus preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("Multiple-stimulus-without-replacement"[Title/Abstract])) OR ("Free-operant preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("Response-restriction preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("Response-restriction analysis"[Title/Abstract])) OR ("videobased preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("Multiple-stimulus-with-replacement"[Title/Abstract])) OR ("Single Stimulus preference assessment"[Title/Abstract])) OR ("Stimulus Preference Coding System"[Title/Abstract])) OR ("systematic assessment of preference"[Title/Abstract])) OR ("eye gaze"[Title/Abstract])) OR ("olfactory stimuli"[Title/Abstract])) AND (((("verbal stimuli"[Title/Abstract]) OR ("pictorial stimuli"[Title/Abstract])) OR ("tangible stimuli"[Title/Abstract])) OR ("Reinforcer Assessment For Individuals With Severe Disability"[Title/Abstract]))) OR ("Behavior Therapy"[Mesh])) OR ("Choice Behavior"[Mesh]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (18/02/2023)

#1 'decision making'/exp/mj OR 'behavior therapy'/exp/mj
#2 'behavior, choice' OR 'behaviors, choice' OR 'choice behaviors' OR 'approach behavior' OR 'approach behaviors' OR 'behavior, approach' OR 'behaviors, approach' OR 'conditioning therapy' OR 'therapy, conditioning' OR 'conditioning therapies' OR 'behavior modification' OR 'behavior modifications' OR 'therapy, behavior' OR 'behavior therapies' OR 'preference assessment' OR 'preference evaluation' OR 'life project' OR 'paired-stimulus preference assessment' OR 'multiple-stimulus-without-replacement' OR 'free-operant preference assessment' OR 'response-restriction preference assessment' OR 'response-restriction analysis' OR 'videobased preference assessment' OR 'multiple-stimulus-with-replacement' OR 'single stimulus preference assessment' OR 'stimulus preference coding system (spcs)' OR 'systematic assessment of preference' OR 'eye gaze' OR 'olfactory stimuli' OR 'verbal stimuli' OR 'pictorial stimuli' OR 'tangible stimuli' OR 'reinforcer assessment for individuals with severe disability (raisd)'ti,ab
#3 #1 OR #2

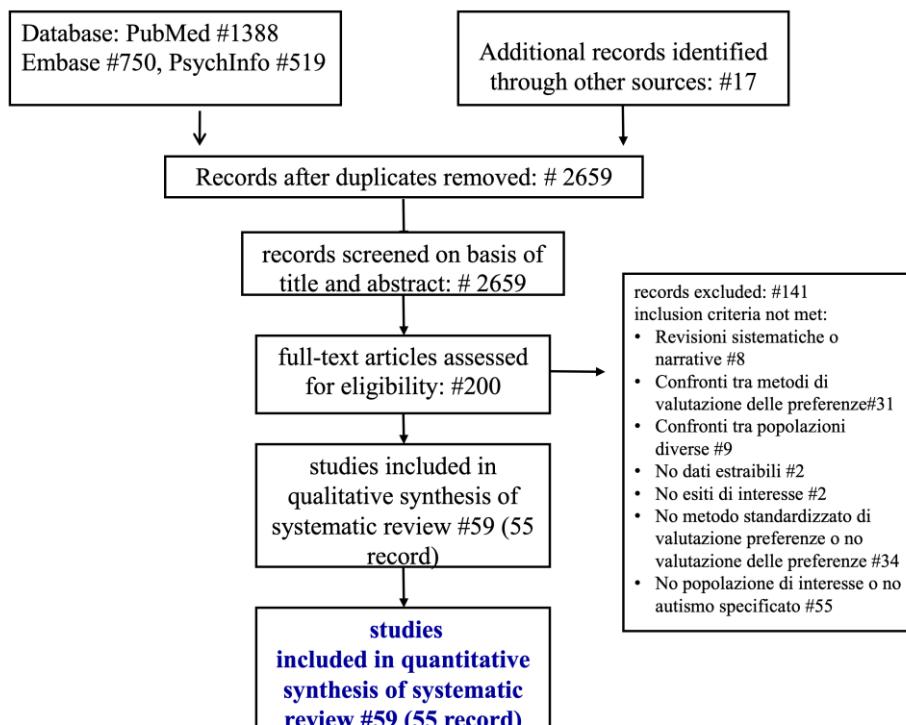
#4 'depression'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'schizophrenia'/exp/mj OR 'psychosis'/exp/mj OR 'antisocial personality disorder'/exp/mj OR 'borderline state'/exp/mj OR 'histrionic personality disorder'/exp/mj OR 'narcissism'/exp/mj
 #5 'depressive disorder' OR 'depressive neurose' OR 'endogenous depression' OR 'depressive syndrome' OR 'neurotic depression' OR melancholia OR 'unipolar depression':ti,ab
 #6 hypervigilance OR nervousness OR 'social anxiet':ti,ab
 #7 schizophrenia OR 'schizophrenic disorder':ti,ab
 #8 'psychotic disorder' OR psychos OR 'schizoaffective disorder' OR 'schizophreniform disorder' OR 'brief reactive psychos':ti,ab
 #9 'antisocial personality disorder' OR 'sociopathic personalit' OR 'psychopathic personalit' OR 'antisocial personalit' OR 'dyssocial behavior':ti,ab
 #10 'borderline personality disorder' OR 'hysterical personalit' OR 'histrionic personality disorder' OR 'personality disorder':ti,ab
 #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
 #12 #3 AND #11
 #13 #3 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

PsycInfo (18/02/2023)

mainsubject(depressive disorder) OR mainsubject(Anxiety.) OR mainsubject(Schizophrenia) OR mainsubject(Psychotic Disorders) OR mainsubject(antisocial personality disorders) OR mainsubject(Borderline Personality Disorder) OR mainsubject(Histrionic Personality Disorder) OR mainsubject(disorders of personality) OR ab("Depressive Disorders" OR "Depressive Neurose" OR "Endogenous Depression" OR "Depressive Syndrome*" OR "Neurotic Depression*" OR Melancholia OR "Unipolar Depression" OR Depression) OR ab(Hypervigilance OR Nervousness OR "Social Anxiet"*) OR ab(Schizophrenia* OR "Schizophrenic Disorder"*) OR ab("Psychotic Disorder"*) OR Psychos* OR "Schizoaffective Disorder"*) OR "Schizophreniform Disorder"*) OR "Brief Reactive Psychos"*) OR ab("Antisocial Personality Disorder"*) OR "Sociopathic Personalit"*) OR "Psychopathic Personalit"*) OR "Antisocial Personalit"*) OR "Dyssocial Behavior"*) OR ab(Borderline Personality Disorder*) OR "Hysterical Personalit"*) OR "Histrionic Personality Disorder"*) OR "Personality Disorder"*) OR ab("Narcissistic Personality Disorders") AND mainsubject("Choice Behavior") OR mainsubject("Behavior Therapy") OR ab("Behavior Choice" OR "Behaviors Choice" OR 'Choice Behaviors' OR 'Approach Behavior' OR 'Approach Behaviors' OR 'Behavior, Approach' OR 'Behaviors, Approach' OR 'Conditioning Therapy' OR 'Therapy, Conditioning' OR 'Conditioning Therapies' OR 'Behavior Modification' OR 'Behavior Modifications' OR 'Therapy, Behavior' OR 'Behavior Therapies' OR "preference assessment" OR "preference evaluation" OR "life project" OR "Paired-stimulus preference assessment" OR "Multiple-stimulus-without-replacement" OR "Free-operant preference assessment" OR "Response-restriction preference assessment" OR "Response-restriction analysis" OR "videobased preference assessment" OR "Multiple-stimulus-with-replacement" OR "Single Stimulus preference assessment" OR "Stimulus Preference Coding System" OR "systematic assessment of preference" OR "eye gaze" OR "olfactory stimuli" OR "verbal stimuli" OR "pictorial stimuli" OR "tangible stimuli" OR "Reinforcer Assessment For Individuals With Severe Disability (Raisd)")

Processo di selezione degli studi e risultati

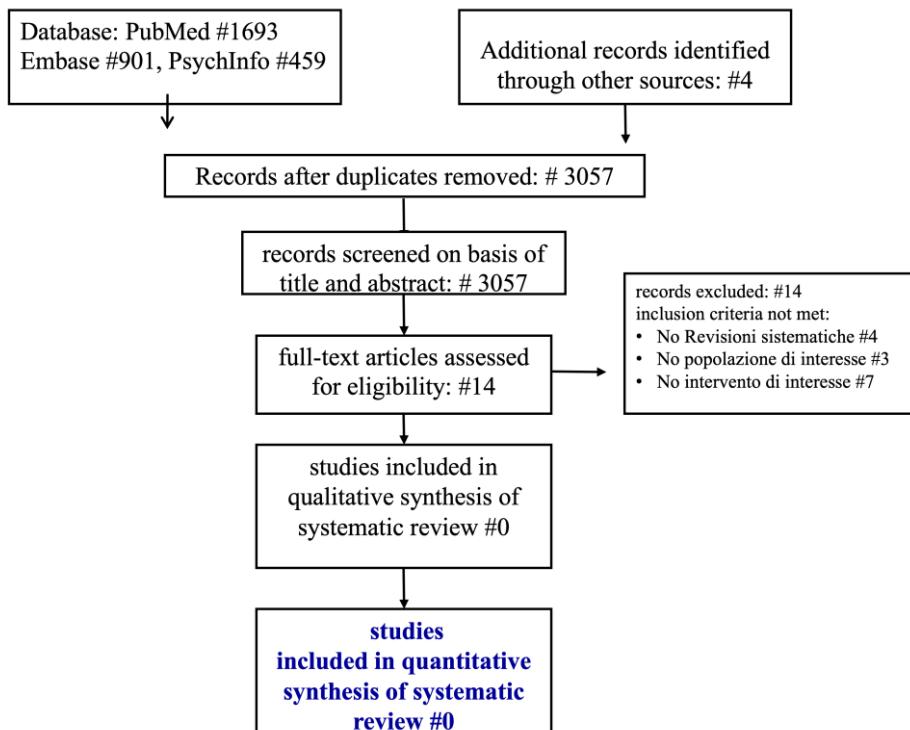
PRISMA flow-chart: Popolazione ASD e/o DI



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti nello spettro autistico o con adulti con disabilità intellettiva.
- Intervento: valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.
- Confronto: no valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.
- Outcome: Qualità di vita; Individuazione di rinforzatori, stimoli in grado di incrementare capacità oggetto di insegnamento; Soddisfazione e felicità; Autodeterminazione; incremento delle capability (opportunità); inclusione sociale; Comportamenti problema; consapevolezza e autorappresentanza (self-advocacy); Abilità comunicative; funzionamento generale; Autostima.
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato.

PRISMA flow-chart: Popolazione con disturbi psichiatrici



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con disturbi psichiatrici;
- Intervento: valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.
- Confronto: no valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.
- Outcome: Qualità di vita; Individuazione di rinforzatori, stimoli in grado di incrementare capacità oggetto di insegnamento; Soddisfazione e felicità; Autodeterminazione; incremento delle capability (opportunità); inclusione sociale; Comportamenti problema; consapevolezza e autorappresentanza (self-advocacy); Abilità comunicative; funzionamento generale; Autostima.
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato

Tabelle studi esclusi

| Popolazione (ASD e/o DI) | |
|--|--|
| Referenza | Motivo di esclusione |
| Ahearn 2005 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2005, 38, 247–250 | no esiti di interesse |
| Antrop 2006 Journal of Child Psychology and Psychiatry 47:11 (2006), pp 1152–1158 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Ardoine 2014 Journal of Developmental and Physical Disabilities, Vol. 16, No. 1, March 2004 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Assessment-delle-preferenze-Donina-18.04 | presentazione ppt senza dati estraibili |
| Bambara 1994 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS (1994)27,555-556 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Bambara 2001 Education and Training in Mental Retardation and Developmental Disabilities, 2001, 36(2), 188-195 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Brodhead 2016a Behav Analysis Practice (2016) 9:160–164 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Brodhead 2017 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2017, 50, 170–175 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Brodhead 2016b J Behav Educ (2016) 25:417–430 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Buckley 2005 Research in Developmental Disabilities 26 (2005) 77–85 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Burger-Caplan 2016 Autism 2016, Vol. 20(8) 952–962 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Call 2013 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2013, 46, 821–826 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Cannella 2005 Research in Developmental Disabilities 26 (2005) 1–15 | revisione sistematica/narrativa |
| Celani 2002 SAGE Publications and The National Autistic Society Vol 6(1) 93–102 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Chawarska 2007 Journal of Speech, Language, and Hearing Research • Vol. 50 • 1350–1364 • October 2007 | confronto tra popolazioni diverse |
| Ciccone 2015 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2015, 48, 221–226 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Clark 2015 Journal of Applied Behavior Analysis; Winter 2015; 48, 4 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Clements 2018 JAMA Psychiatry. 2018;75(8):797-808 | confronto tra popolazioni diverse |
| Cobigo 2009 Education and Training in Developmental Disabilities, 2009, 44(4), 561–572 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Cohen almeida 2000 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2000, 33, 329–334 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Conyers 2002 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2002, 35, 49–58 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Cooper 2001 Research in Developmental Disabilities22 (2001) 1–20 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Cornish 1996 Journal of autism and developmental disorders Vol 26 N,6 1996 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Cote 2007 J Appl Behav Anal. 2007 Spring; 40(1): 157–166 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Cruz 2016 Transl Psychiatry (2016) 6, e916 | confronto tra popolazioni diverse |
| Daly 2009 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2009, 42, 563–574 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| DeLeon 1996 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1996, 29, 519–533 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| DeLeon 1997 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1997, 30, 475–484 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| DeLeon 1999 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1999, 32, 111–114 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| DeLeon 2001 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2001, 34, 463–473 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| DeLeon 2001 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2001, 34, 521–525 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Didden 2004 Journal of Developmental and Physical Disabilities, Vol. 16, No. 1, March 2004 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Didden 2010 J Dev Phys Disabil (2010) 22:105–118 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Doenys 2019 Autism Research 2019, 12: 239–248 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |

| | |
|--|--|
| Dominquez 2006 SAGE Publications and The National Autistic Society Vol 10(1) 53-69 | confronto tra popolazioni diverse |
| Dunlap 1994 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Ellerd 2002 Education and Training in Mental Retardation and Developmental Disabilities, 2002, 37(3), 300-309 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Ellerd 2006 Education and Training in Developmental Disabilities, 2006, 41(1), 81-90 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Fava 2010 Research in Developmental Disabilities 31 (2010) 160-171 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Fisher 1992 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 19921 259 491-498 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Fisher 1996 American journal of mental retardation: AJMR · August 1996 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Fleming 2010 Developmental Neurorehabilitation, 13:4, 266-275 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Freeth 2010 Journal of Experimental Child Psychology 105 (2010) 20-37 | confronto tra popolazioni diverse |
| Gilbertson 2017 Cogn Process. 2017 May ; 18(2): 205-209 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Graf Behavior Analysis in Practice, 5(2), 37-48 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Green 1991 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1991, 249 537-552 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Green 1998 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1988, 21,31-43 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Hagopian 2001 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2001, 34, 475-485 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Hanley 2006 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2006, 39, 189-202 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Heinicke 2019 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2019, 9999, 1-23 | revisione sistematica/narrativa |
| Higbee 1999 Research in Developmental Disabilities, Vol. 20, No. 1, pp. 63-72, 1999 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Higbee 2000 Research in Developmental Disabilities 21 (2000) 61-73 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Hoch 2002 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2002, 35, 171-181 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Horrocks 2009 Research in Developmental Disabilities 30 (2009) 902-909 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Humenik 2008 http://www.behavioraldevelopmentbulletin.com | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Ivancik 1996 Research in Developmental Disabilities, Vol. 17, No. 1, pp. 77-92, 1996 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Jerome 2014 Research in Developmental Disabilities 35 (2014) 849-860 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Kang 2010 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2010, 43, 137-141 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Kang 2011 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2011, 44, 835-846 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Kang 2013 Research in Developmental Disabilities 34 (2013) 1125-1133 | revisione sistematica/narrativa |
| Kearney 1997 Clinical Psychology Review, Vol. 17, No. 2, pp. 217-238, 1997 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Kelley 2011 Research in Developmental Disabilities 32 (2011) 527-531 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Kelly 2014 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2014, 47, 113-135 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Klatt 2000 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2000, 33, 495-506 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Kodak 2009 Research in Developmental Disabilities 30 (2009) 1068-1077 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Kou 2019 Autism Res 2019, 12: 1529-1540 | confronto tra popolazioni diverse |
| Kuhn 2006 Research in Developmental Disabilities 27 (2006) 645-656 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Kyllia "inen 2004 Journal of Child Psychology and Psychiatry 45:3 (2004), pp 435-444 | confronto tra popolazioni diverse |
| Lancioni 1996 Research in Developmental Disabilities, Vol. 17, No. 5, pp. 391-411, 1996 | revisione sistematica/narrativa |
| Lancioni 1998a Research in Developmental Disabilities, Vol. 19, No. 6, pp. 465-475, 1998 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Lancioni 1998b Research in Developmental Disabilities, Vol. 19, No. 2, pp. 189-199, 1998 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Lancioni 2000 Journal of Visual Impairment & Blindness, January 2002 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Lanner 2009 The Behavior Analyst Today Consolidated Volume 10, Number 3 & 4 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| LaRue 2008 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2008, 41, 143-147 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |

| | |
|--|--|
| Leaf 2018 Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2018, Vol. 33(1) 14–24 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Lee 2010 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2010, 43, 95–100 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Lerman 1997 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1997, 30, 411–422 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Ma 2009 Behavior Modification Volume 33 Number 3 May 2009 339-359 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| MacNaul 2018 Behavior Modification 2018, Vol. 42(3) 398–421 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Madipakkam 2017 SCleNtIFIC REPOrTS 7: 13378 | confronto tra popolazioni diverse |
| Matson 1999 Research in Developmental Disabilities, Vol. 20, No. 5, pp. 379–384, 1999 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Mc Manus 1992 Cortex (1992) 28, 373-381 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Meador 2007 The Behavior Analyst Today Volume 8, Issue 1, 2007 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Mineo 2009 J Autism Dev Disord (2009) 39:172–187 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Mithaug 1978 Journal of applied behaviour analysis 1978, 11, 153-162 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Morgan 2011 Education and Training in Autism and Developmental Disabilities, Vol. 46, No. 1(March 2011), pp. 52-61 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Morrison 1997 Research in Developmental Disabilities. Vol. 18, No. 2, pp. 127-137, 1997 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Nguyen 2009 J Dev Disabil. 2009 ; 15(1): 53–64 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Ninci 2017 J Dev Phys Disabil DOI 10.1007/s10882-017-9560-2 | revisione sistematica/narrativa |
| Northup 1996 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1996, 29, 201-212 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Northup 2000 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2000, 33, 335-338 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Ortiz 2000 Behav. Intervent. 15: 345±353 (2000) | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Pace 1985 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| paramore 2005 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2005, 38, 399–403 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Parsons 1990 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1990, 239 183-195 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Parsons 1997 Research in Developmental Disabilities, Vol. 18, No. 2, pp. 113-126, 1997 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Pedersen 2017 Psychon Bull Rev. 2017 August; 24(4): 1234–1251 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Penrod 2008 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2008, 41, 177–188 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Phaf 2014 www.frontiersin.org May2014 Volume5 Article378 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Pierce 2016 Biol Psychiatry. 2016 April 15; 79(8): 657–666 | confronto tra popolazioni diverse |
| Poljac 2012 J Autism Dev Disord (2012) 42:2523–2533 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Reed 2009 J Dev Phys Disabil (2009) 21:485–491 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Reed 2009 PMID: 19466625 DOI: 10.1080/17518420902858983 | abstract |
| Reid 1998 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1998, 31, 281–285 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Reid 1999 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1999, 32, 467–477 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Reyer 2006 Journal of Intellectual Disability Research Vol 50 Part 6 (2006) pp.404-409 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Riddiford 2022 AUTISM RESEARCH. 2022; 15:1380–1446 | no esito di interesse |
| Riden 2022 EDUC. TREAT. CHILD. (2022) 45:305–320 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Roane 1998 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1998, 31, 605–620 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Robertson 2013 Research in Developmental Disabilities 34 (2013) 1069–1082 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Romaniuk 2002 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2002, 35, 349–362 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Ropar 2007 J Autism Dev Disord (2007) 37:270–280 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Roscoe 1999 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1999, 32, 479–493 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Rush 2001 Journal of Applied Behavior Analysis, 34, 475-486. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |

| | |
|--|--|
| Rush 2010 (http://rightslink.apa.org/journal/2010-18459-001) | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Saitovitch 2016 Cerebral Cortex, June 2016;26: 2823–2831 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Schwarzman International Journal of Disability, Community & Rehabilitation Volume 1, No. 3 Canada www.ijdcr.ca | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Smith 2005 Research in Developmental Disabilities 26 (2005) 297–313 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Spevack 2004 J Dev Disabl. 2004; 11(2): 79–97 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Spevack 2006 Behav Interv. 2006 July; 21(3): 165–175. doi:10.1002/bin.216. | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Stancliffe 2000 Evaluation and Program Planning 23 (2000) 89±93 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Steinhilber 2007 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2007, 40, 767–772 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Stock 2003 Journal of Vocational Rehabilitation 19 (2003) 95–103 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Taravella 2000 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2000, 33, 105–108 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Tasky 2008 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2008, 41, 261–265 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Tessing 2006 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2006, 39, 501–506 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Thompson 2002 MENTAL RETARDATION VOLUME 40, NUMBER 5: 390–405 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Thompson 2007 Educ Train Dev Disabil. 2007 March; 42(1): 107–114 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Thompson 2009 INTELLECTUAL AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES VOLUME 47, NUMBER 2: 135–146 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Tullis 2011 Education and Training in Autism and Developmental Disabilities, 2011, 46(4), 576-595 | revisione sistematica/narrativa |
| Tullis 2012 | dissertazione |
| van der Meer 2011 Research in Developmental Disabilities 32 (2011) 1422–1431 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Vaughn 1997 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 1997, 30, 299–312 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Verriden 2016 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2016, 49, 265–285 | confronto tra due metodi di valutazione di preferenze |
| Virués-Ortega 2014 American Journal of intellectual and developmental disabilities 2014 Vol 119 N.2 151-170 | revisione sistematica/narrativa |
| Vollmer 2001 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2001, 34, 241–253 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Weldy 2014 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2014, 47, 214–218 | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Wilder 2003 Behav. Intervent. 18: 151–160 (2003) | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Windson 1994 Research in Developmental Disabilities, Vol. 15, No. 6, pp. 439–455. 1994 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Worsdell 2002 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2002, 35, 287–290 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |
| Zhou 2001 JOURNAL OF APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS 2001, 34, 179–184 | no popolazione di interesse o no autismo specificato |

| Popolazione con disturbi psichiatrici | |
|--|-----------------------------------|
| Referenza | Motivo di esclusione |
| Heinicke MR, Carr JE, Copsey CJ. Assessing preferences of individuals with developmental disabilities using alternative stimulus modalities: A systematic review. J Appl Behav Anal. 2019 Jul;52(3):847-869. doi: 10.1002/jaba.565. Epub 2019 May 2. PMID: 31045241. | revisione sistematica o narrativa |
| Perfect E, Hoskin E, Noyek S, Davies TC. A systematic review investigating outcome measures and uptake barriers when children and youth with complex disabilities use eye gaze assistive technology. Dev Neurorehabil. 2020 Apr;23(3):145-159. doi: 10.1080/17518423.2019.1600066. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30987518. | revisione sistematica o narrativa |
| Virués-Ortega J, Pritchard K, Grant RL, North S, Hurtado-Parrado C, Lee MS, Temple B, Julio F, Yu CT. Clinical decision making and preference assessment for individuals with intellectual and developmental disabilities. Am J Intellect Dev Disabil. 2014 Mar;119(2):151-70. doi: 10.1352/1944-7558-119.2.151. PMID: 24679351. | revisione sistematica o narrativa |

| | |
|---|--|
| Moriana, Juan Antonio & Liberman, Robert & Kopelowicz, Alex & Luque, Bárbara & Cangas, Adolfo & Alós, Francisco. (2015). El entrenamiento en habilidades sociales en la esquizofrenia. <i>Behavioral Psychology/Psicología Conductual</i> . 23, 5-24. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Calcedo-Barba A, Fructuoso A, Martinez-Raga J, Paz S, Sánchez de Carmona M, Vicens E. A meta-review of literature reviews assessing the capacity of patients with severe mental disorders to make decisions about their healthcare. <i>BMC Psychiatry</i> . 2020 Jun 30;20(1):339. doi: 10.1186/s12888-020-02756-0. PMID: 32605645; PMCID: PMC7324958. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Chan ATY, Sun GYY, Tam WWS, Tsoi KKF, Wong SYS. The effectiveness of group-based behavioral activation in the treatment of depression: An updated meta-analysis of randomized controlled trial. <i>J Affect Disord</i> . 2017 Jan 15;208:345-354. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.026. Epub 2016 Oct 15. Retraction in: <i>J Affect Disord</i> . 2018 Dec 1;241:634. PMID: 27810717. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. <i>Clin Psychol Rev</i> . 2007 Apr;27(3):318-26. doi: 10.1016/j.cpr.2006.11.001. Epub 2006 Dec 19. PMID: 17184887. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Hinterbuchinger B, Kaltenboeck A, Baumgartner JS, Mossaheb N, Friedrich F. Do patients with different psychiatric disorders show altered social decision-making? A systematic review of ultimatum game experiments in clinical populations. <i>Cogn Neuropsychiatry</i> . 2018 May;23(3):117-141. doi: 10.1080/13546805.2018.1453791. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29608131. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Hostiuc S, Rusu MC, Negoi I, Drima E. Testing decision-making competency of schizophrenia participants in clinical trials. A meta-analysis and meta-regression. <i>BMC Psychiatry</i> . 2018 Jan 5;18(1):2. doi: 10.1186/s12888-017-1580-z. PMID: 29304845; PMCID: PMC5756338. | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| Decision-making ability in psychosis: a systematic review and meta-analysis of the magnitude, specificity and correlates of impaired performance on the Iowa and Cambridge Gambling Tasks | no metodo standardizzato valutazione delle preferenze o no preference assessment |
| LeBlanc LA, Cherup SM, Feliciano L, Sidener TM. Using choice-making opportunities to increase activity engagement in individuals with dementia. <i>Am J Alzheimers Dis Other Demen</i> . 2006 Oct-Nov;21(5):318-25. doi: 10.1177/1533317506292183. PMID: 17062550. | serie di casi |
| LeBlanc, L. A., Raetz, P. B., Baker, J. C., Strobel, M. J., & Feeney, B. J. (2008). Assessing preference in elders with dementia using multimedia and verbal pleasant events schedules. <i>Behavioral Interventions</i> , 23(4), 213–225. https://doi.org/10.1002/bin.266 | serie di casi |
| Wilder, D. A., Ellsworth, C., White, H., & Schock, K. (2003). A comparison of stimulus preference assessment methods in adults with schizophrenia. <i>Behavioral Interventions</i> , 18(2), 151–160. https://doi.org/10.1002/bin.132 | serie di casi |
| Wilder, D.A., Wilson, P., Ellsworth, C. and Heering, P.W. (2003), A comparison of verbal and tangible stimulus preference assessment methods in adults with schizophrenia. <i>Behavioral Interventions</i> , 18: 191-198. https://doi.org/10.1002/bin.136 | serie di casi |

Evidence to Decision framework

| Negli adulti con ASD, per la pianificazione del progetto di vita si dovrebbero utilizzare procedure per la valutazione standardizzata delle preferenze? | |
|---|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD |
| INTERVENTO: | Valutazione standardizzata delle preferenze |
| CONFRONTO: | Non utilizzarle |
| ESITI PRINCIPALI: | Qualità di vita; Individuazione di rinforzatori, stimoli in grado di incrementare capacità oggetto di insegnamento; Soddisfazione e felicità; Autodeterminazione; incremento delle capability (opportunità); inclusione sociale; Comportamenti problema; consapevolezza e autorappresentanza (self-advocacy); Abilità comunicative; funzionamento generale; Autostima. |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Servizio Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | Linee Guida sulla diagnosi e sul trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e nessun membro del panel è risultato non votante a seguito di un potenziale conflitto di interessi. |

| Problema | | |
|--|---|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Le persone con disabilità intellettuale, in genere, così come le persone nello spettro autistico, spesso possono avere difficoltà ad esprimere le loro preferenze. Un approccio indiretto viene spesso utilizzato per raccogliere tali informazioni, ad esempio chiedendo a un membro del personale che ha in cura la persona o al caregiver che abbia familiarità con la persona. Tuttavia, i metodi basati su queste figure non sono accurati come i metodi diretti di valutazione delle preferenze sulla persona stessa (Virues-Ortega <i>et al.</i>, 2014). Già a metà degli anni '90 è nata una nuova linea di ricerca che valuta l'efficacia di diversi metodi standardizzati di valutazione delle preferenze sulla persona con disabilità intellettuale attraverso degli stimoli.</p> <p>Questi metodi diretti di valutazione delle preferenze sono procedure che vengono utilizzate per identificare quale elemento/stimolo risulta essere maggiormente preferito.</p> | |

| | Gli stimoli che ottengono maggiori preferenze dall'individuo sono poi utilizzati per programmare le terapie comportamentali utilizzando anche tecniche di valutazione dei rinforzatori per favorire il miglioramento di alcuni aspetti legati al comportamento, alla socializzazione, all'autodeterminazione e autostima, alle abilità comunicative e al funzionamento globale (Heinicke <i>et al.</i> , 2019). | |
|--|---|---------------------------|
| Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 59 studi (in 55 pubblicazioni) i quali includevano persone con autismo e disabilità intellettuale con diversi livelli di supporto. Si rimanda al testo della Linea Guida per un dettaglio descrittivo sulle procedure di valutazione standardizzata diretta delle preferenze della Persona Adulta con Autismo e Disabilità Intellettuale.</p> <p>La sintesi e valutazione della qualità delle prove sulla valutazione delle preferenze sono stati riassunti in Tabella 1. Sintesi e valutazione della qualità delle prove sulla valutazione delle preferenze</p> <p>Sottopopolazione ASD con linguaggio e competenze intellettive preservate.</p> <p>Al termine del processo di selezione sono stati valutati in full-text 14 pubblicazioni. Nessuna pubblicazione rispondeva i criteri di inclusione.</p> | |
| Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | Non sono stati prioritizzati effetti indesiderabili. | |
| Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | La qualità delle prove è stata giudicata molto bassa per alto rischio di <i>bias</i> di selezione, imprecisione delle stime e indirectness (campione composto in parte da bambini e adolescenti) | |

| Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? | | |
|---|---|---------------------------|
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti i valori e le preferenze delle persone.</p> | |
| Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Usare metodi standardizzati per la valutazione delle preferenze rispetto a non utilizzarli favorisce l'individuazione di rinforzatori ma la fiducia nelle prove è molto bassa.</p> | |
| Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti i costi.</p> | <p>In assenza di letteratura scientifica, i membri del panel hanno considerato che la formazione specifica, per svolgere adeguatamente una valutazione sulle preferenze è di breve durata. D'altro canto, i vantaggi ottenuti da questo tipo di valutazione sono rilevanti perché permettono anche l'identificazione di potenziali rinforzatori, utili per l'attività riabilitativa.</p> |
|---|--|--|

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|------------------------------|---------------------------|
| <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | Nessuno studio identificato. | |

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'analisi di costo-efficacia.</p> | |

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>er la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.</p> | <p>In assenza di letteratura scientifica, i membri del panel hanno considerato i vantaggi già citati nella dimensione dell'EtD "risorse necessarie" sufficienti per esprimere un giudizio a favore del probabile aumento dell'equità.</p> |

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text 5 studi (Boudreau <i>et al.</i>, 2015; Graff <i>et al.</i>, 2012; Graff <i>et al.</i>, 2012; Leaf <i>et al.</i>, 2019; Welyd <i>et al.</i>, 2014). Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. È stato incluso uno studio (Ciccone <i>et al.</i>, 2005). In questo studio, tramite un sondaggio, hanno valutato la conoscenza e l'implementazione dei metodi di valutazione delle preferenze tra i professionisti che lavorano con persone con disabilità intellettuale. Un totale di 406 persone ha risposto al sondaggio, di cui un 83% lavorava con persone nello spettro autistico. Nello studio è stato stimato che il 51.6% dei partecipanti ha utilizzato almeno un metodo di valutazione delle preferenze durante la propria attività lavorativa. Nella tabella che segue si presentano le percentuali di utilizzo per ciascun metodo di valutazione delle preferenze.</p> | <p>Il Panel ha discusso la dimensione ed ha concluso per il giudizio "Si".</p> |

Tabella. Utilizzo dei metodi di valutazione delle preferenze.

| Metodo di valutazione delle preferenze | % |
|--|------|
| Free operant | 19.8 |
| Multiple stimulus with replacement | 22.8 |
| Multiple stimulus without replacement | 9.9 |
| Paired stimulus | 36.4 |
| Verbal paired stimulus | 13 |
| Pictorial paired stimulus | 22.8 |
| Single stimulus | 14.8 |

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---------|---------------------|---------------------------|
|---------|---------------------|---------------------------|

| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Sono stati valutati in full-text 5 studi (Boudreau <i>et al.</i>, 2015; Graff & Karsten 2012a; Graff & Karsten 2012b; Leaf <i>et al.</i>, 2019; Weldy <i>et al.</i> 2014) e sono state cercate informazioni sulla fattibilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Sono stati inclusi 13 studi (Graff <i>et al.</i>, 2012a; Karsten <i>et al.</i>, 2011; Ciccone <i>et al.</i>, 2005; Graff <i>et al.</i>, 2002; Groskreutz <i>et al.</i>, 2009; Kang <i>et al.</i>, 2013; Kenzer <i>et al.</i>, 2011; Leaf <i>et al.</i>, 2010; Lee <i>et al.</i>, 2008; Markham <i>et al.</i>, 2020; Nuernberger <i>et al.</i>, 2012; Weyman <i>et al.</i>, 2018; Snyder <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>Barriere per l'implementazione</p> <p>Nello studio di Graff et al 2012 (Graff <i>et al.</i>, 2012a), tramite un sondaggio, hanno valutato la conoscenza e l'implementazione dei metodi di valutazione delle preferenze tra i professionisti che lavorano con persone con disabilità intellettuale. Un totale di 406 persone ha risposto al sondaggio, di cui un 83% lavorava con persone nello spettro.</p> <p>Tra le barriere all'implementazione degli strumenti standardizzati di valutazione delle preferenze sono state individuate: la mancanza di tempo per completare le valutazioni (60% dei partecipanti) e la poca conoscenza delle procedure dei metodi di valutazione delle preferenze (50% dei partecipanti).</p> <p>Nella tabella che segue sono riportati i tempi di somministrazione dei differenti metodi di valutazione delle preferenze ottenuto dagli studi inclusi. Il tempo variava tra 4 a 120 min.</p> <p>Tabella. Tempo di somministrazione dei metodi per la valutazione delle preferenze</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Metodo valutazione preferenze</th><th>Tempo in minuti (range)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Free operant preference assessment</td><td>10-90 min.</td></tr> <tr> <td>Multiple stimulus without replacement</td><td>5-94 min.</td></tr> <tr> <td>Paired-stimulus procedure</td><td>4-94 min.</td></tr> <tr> <td>Response-restriction preference assessment</td><td>53-80 min.</td></tr> <tr> <td>Single stimulus preference assessment</td><td>120 min.</td></tr> </tbody> </table> <p>Integrità dell'implementazione (fidelity)</p> <p>Sono state individuate 13 serie di casi che hanno valutato se sono state seguite tutte le procedure e le indicazioni del metodo di valutazione delle preferenze durante la sua implementazione. La valutazione è stata eseguita tramite una checklist. L'integrità dell'implementazione media di tutti gli interventi è stata di 98,5%. Nella tabella che segue si mostrano le percentuali di integrità ottenuti per ogni studio.</p> <p>Tabella. Integrità dell'implementazione</p> | Metodo valutazione preferenze | Tempo in minuti (range) | Free operant preference assessment | 10-90 min. | Multiple stimulus without replacement | 5-94 min. | Paired-stimulus procedure | 4-94 min. | Response-restriction preference assessment | 53-80 min. | Single stimulus preference assessment | 120 min. |
|--|---|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------|---------------------------------------|-----------|---------------------------|-----------|--|------------|---------------------------------------|----------|
| Metodo valutazione preferenze | Tempo in minuti (range) | | | | | | | | | | | | |
| Free operant preference assessment | 10-90 min. | | | | | | | | | | | | |
| Multiple stimulus without replacement | 5-94 min. | | | | | | | | | | | | |
| Paired-stimulus procedure | 4-94 min. | | | | | | | | | | | | |
| Response-restriction preference assessment | 53-80 min. | | | | | | | | | | | | |
| Single stimulus preference assessment | 120 min. | | | | | | | | | | | | |

| Autore, anno | Metodo di valutazione delle preferenze | Integrità media % (rango) |
|------------------|--|---------------------------|
| Graff 2002 | Multiple stimulus without replacement | 100% |
| Ciccone 2005 | Multiple stimulus without replacement | 99% |
| Karsten 2011 | Multiple stimulus without replacement | 97% (75-100%) |
| Nuernberger 2012 | Multiple stimulus without replacement | 98.3% (83-100%) |
| Kang 2013 | Multiple stimulus without replacement | 95.8% |
| Weyman 2018 | Multiple stimulus without replacement | 100% |
| Markham 2020 | Multiple stimulus without replacement | 99.8% (95-100%) |
| Lee 2008 | Paired stimulus | 100% |
| Groskreutz 2009 | Paired stimulus | 99% |
| Leaf 2010 | Paired stimulus | 99.35 (98-100%) |
| Kenzer 2011 | Paired stimulus | 97% (80-100%) |
| Snyder 2012 | Paired stimulus | 93% (83-100%) |
| Karsten 2011 | Free Operant | 99% (91-100%) |

Riassunto dei giudizi

| GIUDIZI | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|--|-----------------------------|---------|------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variano | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variano | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi molto elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

Tipo di raccomandazione

| Raccomandazione forte contro l'intervento | Raccomandazione condizionata contro l'intervento | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | Raccomandazione forte a favore dell'intervento |
|---|--|--|--|--|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

Tabella 1: Sintesi e valutazione della qualità delle prove sulla valutazione delle preferenze

| Metodo valutazione preferenze | N. studi | N. Totale partecipanti (range età) | Opzioni di risposta | Tipo di stimolo | Metodo valutazione rinforzatori | N. partecipanti con individuazione preferenze | N. partecipanti con individuazione rinforzatori | Qualità delle prove |
|--|----------|--|--|--|---|---|---|--|
| Free operant preference assessment (FO) | 7 | 48 (1-11 anni) | Toccare: 6 Toccare, indicare, ascoltare: 1 | Tangibile: 6 Tangibile, illustrazione, illustrazione (video), uditorio: 1 | Valutazione dei rinforzatori a programma multiplo (2) Valutazione concomitante dei rinforzatori (1) Sperimentale su caso singolo Reversal design (tipo ABAB) (1) Non valutato (3) | 47/48 (98%) | 20/26 (77%) | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecness**, imprecisione***) |
| Multiple stimulus with replacement (MSW) | 2 | 10 1 studio su bambini adolescenti (n:5) (11-13 anni) 1 studio su adulti (n:5) (26-38 anni) | Indicare: 1 Indicare, guardare: 1 | Tangibile, esecutivo (attività lavorative): 1 Illustrazione (video): 1 | Non valutato | 10/10 (100%) | NA | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecness**, imprecisione***) |
| Multiple stimulus without replacement (MSWO) | 14 | 95 9 studi (n:45) su bambini (2-10 anni) 2 (n:34) studi su bambini e giovani adulti (7-22 anni) 3 studi (n:16) su adulti (19-76 anni) | Toccare: 5 Toccare, consumare: 3 Toccare, interagire: 1 Indicare, toccare: 2 Indicare: 1 Raccogliere: 2 | Tangibile: 5 Tangibile, edibile: 3 Edibile: 1 Tangibile, sociale: 1 Tangibile, esecutivo (attività lavorative): 1 Illustrazione, tangibile: 3 | Programma multiplo (1) Disegno sperimentale su caso singolo Reversal design (tipo ABAB) (4) Programma del rapporto progressivo (2) Valutazione concomitante (3) Non valutato (4) | 85/95 (89.5%) | 44/73 (60,3%) | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecness**, imprecisione***) |

| | | | | | | | | |
|---|----|--|--|---|---|-----------------|-------------|--|
| Paired-stimulus procedure (PS) | 32 | 172 11 studi (n:78) su bambini (2-13 anni) 11 studi (n:52) su bambini e adolescenti (6-20 anni) 7 studi (n:32) su adulti (18-76 anni) 2 studi (n:10) su adulti e bambini (4-42 anni) | Raccogliere : 4 Toccare, avvicinarsi: 2 Toccare, raccogliere: 2 Toccare: 6 Toccare, indicare: 5 Toccare, consumare: 5 Toccare, guardare: 2 Avvicinarsi: 2 Toccare, nominare: 2 Toccare, consumare, indicare: 1 Indicare, guardare: 1 Indicare: 2 NR: 1 | Tangibile: 12 Tangibile, sociale: 2 Tangibile, illustrazione: 10 Edibile, tangibile, illustrazione: 3 Edibile, tangibile: 4 Edibile: 1 Tangibile, esecutivo (attività lavorative): 1 Illustrazione: 1 Illustrazione, verbale: 1 | Disegno sperimentale su caso singolo Reversal design (tipo ABAB) (8) Valutazione concomitante dei rinforzatori (10) Programma del rapporto progressivo (5) Non valutato (9) | 169/172 (98.3%) | 88/96 (92%) | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecnees**, imprecisione***) |
| Response-restriction preference assessment (RR) | 2 | 11 1 studio (n:4) su bambini (5-10 anni) 1 studio (n:7) su adulti (23-50 anni) | Toccare | Tangibile | Disegno sperimentale su caso singolo Reversal design (tipo ABAB) (1) | 11/11 (100%) | 4/7 (57.1%) | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecnees**, imprecisione***) |
| Single stimulus preference assessment (SS) | 2 | 6 (4-10 anni) | Toccare, interagire: 1 Avvicinarsi, toccare, emozionarsi, guardare, raggiungere: 1 | Tangibile: 1 Tangibile, sociale: 1 | Valutazione concomitante dei rinforzatori (1) | 6/6 (100%) | 2/3 (67%) | Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirecnees**, imprecisione***) |

*Alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto (Rischio di bias valutato con la scala Newcastle - Ottawa Quality Assessment per studi di coorte; non valutata la comparability)
** Popolazione di bambini
*** Meno di 200 eventi

Bibliografia

1. Brogan KM, Rapp JT, Sennott LA, Cook JL, Swinkels E. Further Analysis of the Predictive Effects of a Free-Operant Competing Stimulus Assessment on Stereotypy. *Behav Modif.* 2018 Jul;42(4):543-583. doi: 10.1177/0145445517741476. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29172681.
2. Carr JE, LeBlanc LA. Autism spectrum disorders in early childhood: an overview for practicing physicians. *Prim Care.* 2007 Jun;34(2):343-59; abstract viii. doi: 10.1016/j.pop.2007.04.009. PMID: 17666231.

3. Carroll RA, Kodak T, Adolf KJ. Effect of delayed reinforcement on skill acquisition during discrete-trial instruction: Implications for treatment-integrity errors in academic settings. *J Appl Behav Anal.* 2016 Mar;49(1):176-81. doi: 10.1002/jaba.268. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26947579.
4. Chappell N, Graff RB, Libby ME, Ahearn WH. Further evaluation of the effects of motivating operations on preference assessment outcomes. *Res Autism Spectr Disord.* 2009 3(3), 660-669. doi: 10.1016/j.rasd.2009.01.002
5. Chebli SS, Lanovaz MJ. Using Computer Tablets to Assess Preference for Videos in Children with Autism. *Behav Anal Pract.* 2016 Feb 1;9(1):50-3. doi: 10.1007/s40617-016-0109-0. PMID: 27606238; PMCID: PMC4788643.
6. Ciccone F, Graff R, Ahearn W. An alternate scoring method for the multiple stimulus without replacement preference assessment. *Behav Interv.* 2002 20(2), 121-127 <https://doi.org/10.1002/bin.177>
7. Ciccone FJ, Graff RB, Ahearn WH. Increasing the efficiency of paired-stimulus preference assessments by identifying categories of preference. *J Appl Behav Anal.* 2015 Spring;48(1):221-6. doi: 10.1002/jaba.190. PMID: 25754896.
8. Clay CJ, Samaha AL, Bloom SE, Bogoev BK, Boyle MA. Assessing preference for social interactions. *Res Dev Disabil.* 2013 Jan;34(1):362-71. doi: 10.1016/j.ridd.2012.07.028. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23009945.
9. Clevenger TM, Graff RB. Assessing object-to-picture and picture-to-object matching as prerequisite skills for pictorial preference assessments. *J Appl Behav Anal.* 2005 Winter;38(4):543-7. doi: 10.1901/jaba.2005.161-04. PMID: 16463535; PMCID: PMC1309717.
10. Davis CJ, Brock MD, McNulty K, Rosswurm ML, Bruneau B, Zane T. Efficiency of forced choice preference assessment: Comparing multiple presentation techniques. *Behav Anal Today.* 2010 10(3-4), 440. doi: 10.1037/h0100682
11. Davis TN, Hodges A, Weston R, Hogan E, Padilla-Mainor K. Correspondence between preference assessment outcomes and stimulus reinforcer value for social interactions. *J. Behav. Educ.* 2017 26(3), 238-249 doi: 10.1007/s10864-017-9271-x
12. de Vries C, Yu CT, Sakko G, Wirth KM, Walters KL, Marion C, Martin GL. Predicting the relative efficacy of verbal, pictorial, and tangible stimuli for assessing preferences of leisure activities. *Am J Ment Retard.* 2005 Mar;110(2):145-54. doi: 10.1352/0895-8017(2005)110<145:PTREOV>2.0.CO;2. PMID: 15762824; PMCID: PMC3567192.
13. DeLeon IG, Frank MA, Gregory MK, Allman MJ. On the correspondence between preference assessment outcomes and progressive-ratio schedule assessments of stimulus value. *J Appl Behav Anal.* 2009 Fall;42(3):729-33. doi: 10.1901/jaba.2009.42-729. PMID: 20190936; PMCID: PMC2741077.
14. DiCarlo CF, Reid DH, Stricklin SB. Increasing toy play among toddlers with multiple disabilities in an inclusive classroom: a more-to-less, child-directed intervention continuum. *Res Dev Disabil.* 2003 May-Jun;24(3):195-209. doi: 10.1016/s0891-4222(03)00025-8. PMID: 12742388.
15. Dixon MR, Cummings A. Self-control in children with autism: response allocation during delays to reinforcement. *J Appl Behav Anal.* 2001 Winter;34(4):491-5. doi: 10.1901/jaba.2001.34-491. PMID: 11800188; PMCID: PMC1284343.
16. Francisco MT, Borrero JC, Sy JR. Evaluation of absolute and relative reinforcer value using progressive-ratio schedules. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):189-202. doi: 10.1901/jaba.2008.41-189. PMID: 18595283; PMCID: PMC2408336.
17. Frewing TM, Rapp JT, Pastrana SJ. Using Conditional Percentages During Free-Operant Stimulus Preference Assessments to Predict the Effects of Preferred Items on Stereotypy: Preliminary Findings. *Behav Modif.* 2015 Sep;39(5):740-65. doi: 10.1177/0145445515593511. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139834
18. Glover AC, Roane HS, Kadey HJ, Grow LL. Preference for reinforcers under progressive- and fixed-ratio schedules: a comparison of single and concurrent arrangements. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):163-76. doi: 10.1901/jaba.2008.41-163. PMID: 18595281; PMCID: PMC2408352.
19. Gottschalk JM, Libby ME, Graff RB. The effects of establishing operations on preference assessment outcomes. *J Appl Behav Anal.* 2000 Spring;33(1):85-8. doi: 10.1901/jaba.2000.33-85. PMID: 10738955; PMCID: PMC1284225.

20. Graff R.B. & Larsen J. The Relation Between Obtained Preference Value and Reinforcer Potency. *Behav. Intervent.*, 2011. 26: 125-133. <https://doi.org/10.1002/bin.325>
21. Graff RB & Ciccone FJ. A post hoc analysis of multiple-stimulus preference assessment results. *Behavioral Interventions: Behav Interv.* 2002 17(2), 85-92. <https://doi.org/10.1002/bin.107>
22. Graff RB, Gibson L, Galiatsatos GT. The impact of high- and low-preference stimuli on vocational and academic performances of youths with severe disabilities. *J Appl Behav Anal.* 2006 Spring;39(1):131-5. doi: 10.1901/jaba.2006.32-05. PMID: 16602393; PMCID: PMC1389605.
23. Graff RB, Gibson L. Using pictures to assess reinforcers in individuals with developmental disabilities. *Behav Modif.* 2003 Sep;27(4):470-83. doi: 10.1177/0145445503255602. PMID: 12971123.
24. Groskreutz MP & Graff RB. Evaluating pictorial preference assessment: The effect of differential outcomes on preference assessment results. *Res Autism Spectr Disord.* 2009 3(1), 113-128 doi 10.1016/j.rasd.2008.04.007
25. Hanley GP, Iwata BA, Lindberg JS. Analysis of activity preferences as a function of differential consequences. *J Appl Behav Anal.* 1999 Winter;32(4):419-35. doi: 10.1901/jaba.1999.32-419. PMID: 10641298; PMCID: PMC1284206.
26. Hanley GP, Iwata BA, Roscoe EM, Thompson RH, Lindberg JS. Response-restriction analysis: II. Alteration of activity preferences. *J Appl Behav Anal.* 2003 Spring;36(1):59-76. doi: 10.1901/jaba.2003.36-59. PMID: 12723867; PMCID: PMC1284417.
27. Heinicke MR, Carr JE, Pence ST, Zias DR, Valentino AL, Falligant JM. Assessing the efficacy of pictorial preference assessments for children with developmental disabilities. *J Appl Behav Anal.* 2016 Dec;49(4):848-868. doi: 10.1002/jaba.342. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27529144.
28. Horrocks EL, Morgan RL. Comparison of a video-based assessment and a multiple stimulus assessment to identify preferred jobs for individuals with significant intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2009 Sep-Oct;30(5):902-9. doi: 10.1016/j.ridd.2009.01.003. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19231132.
29. Jerome J, Sturmey P. Reinforcing efficacy of interactions with preferred and nonpreferred staff under progressive-ratio schedules. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):221-5. doi: 10.1901/jaba.2008.41-221. PMID: 18595285; PMCID: PMC2408338.
30. Kang S, O'Reilly M, Rojeski L, Blenden K, Xu Z, Davis T, Sigafoos J, Lancioni G. Effects of tangible and social reinforcers on skill acquisition, stereotyped behavior, and task engagement in three children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2013 Feb;34(2):739-44. doi: 10.1016/j.ridd.2012.10.007. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23220050.
31. Karsten AM, Carr JE, Lepper TL. Description of a practitioner model for identifying preferred stimuli with individuals with autism spectrum disorders. *Behav Modif.* 2011 Jul;35(4):347-69. doi: 10.1177/0145445511405184. PMID: 21613240.
32. Keen D, Pennell D. Evaluating an engagement-based preference assessment for children with Autism. *Res Autism Spectr Disord* 2010 4(4), 645-652. doi : 10.1016/j.rasd.2009.12.010
33. Kenzer AL & Bishop MR. Evaluating preference for familiar and novel stimuli across a large group of children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 2011. 5(2), 819-825 <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.09.011>
34. Lattimore LP, Parsons M B, Reid DH. Assessing preferred work among adults with autism beginning supported jobs: Identification of constant and alternating task preferences. *Behav Interv.* 2003 18(3), 161-177. doi 10.1002/bin.138
35. Leaf JB, Sheldon JB, Sherman JA. Comparison of simultaneous prompting and no-no prompting in two-choice discrimination learning with children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2010 Summer;43(2):215-28. doi: 10.1901/jaba.2010.43-215. PMID: 21119896; PMCID: PMC2884346.
36. Lee MS, Nguyen D, Yu CT, Thorsteinsson JR, Martin TL, Martin GL. Discrimination Skills Predict Effective Preference Assessment Methods for Adults with Developmental Disabilities. *Educ Train Dev Disabil.* 2008 Sep;43(3):388-396. PMID: 23536743; PMCID: PMC3607581.
37. Mangum A, Roane H, Fredrick L, Pabico R. The Role of Context in the Evaluation of Reinforcer Efficacy: Implications for the Preference Assessment Outcomes. *Res Autism Spectr Disord.* 2012 Jan;6(1):158-167. doi: 10.1016/j.rasd.2011.04.001. PMID: 22125577; PMCID: PMC3223854.

38. Markham V, Giles A, May R. Evaluating Efficacy and Preference for Prompt Type During Discrete-Trial Teaching. *Behav Modif.* 2020 Jan;44(1):49-69. doi: 10.1177/0145445518792245. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30111164.
39. McCord BE, Iwata BA, Galensky TL, Ellingson SA, Thomson RJ. Functional analysis and treatment of problem behavior evoked by noise. *J Appl Behav Anal.* 2001 Winter;34(4):447-62. doi: 10.1901/jaba.2001.34-447. PMID: 11800184; PMCID: PMC1284339.
40. Mechling LC & Moser SV. Video Preference Assessment of Students with Autism for Watching Self, Adults, or Peers. *Focus Autism Other Dev. Disabil.* 2010 25(2), 76–84. <https://doi.org/10.1177/1088357610364392>
41. Milo JS, Mace FC, Nevin JA. The effects of constant versus varied reinforcers on preference and resistance to change. *J Exp Anal Behav.* 2010 May;93(3):385-94. doi: 10.1901/jeab.2010.93-385. PMID: 21119852; PMCID: PMC2861876.
42. Nuernberger JE, Smith CA, Czapar KN, Klatt KP. Assessing preference for social interaction in children diagnosed with autism. *Behav Interv.* 2012 27(1), 33-44. doi 10.1002/bin.1336
43. Paden AR, Kodak T. The effects of reinforcement magnitude on skill acquisition for children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2015 Dec;48(4):924-9. doi: 10.1002/jaba.239. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26281795.
44. Peterson SP, Petursdottir AI, Kirk CL. Early response distribution and outcomes of response-restriction analyses. *J Appl Behav Anal.* 2012 Fall;45(3):631-6. doi: 10.1901/jaba.2012.45-631. PMID: 23060679; PMCID: PMC3469291.
45. Piazza CC, Fisher WW, Hagopian LP, Bowman LG, Toole L. Using a choice assessment to predict reinforcer effectiveness. *J Appl Behav Anal.* 1996 Spring;29(1):1-9. doi: 10.1901/jaba.1996.29-1. PMID: 8881340; PMCID: PMC1279869.
46. Rapp JT, Rojas NC, Colby-Dirksen AM, Swanson GJ, Marvin KL. Predicting preference for items during periods of extended access based on early response allocation. *J Appl Behav Anal.* 2010 Fall;43(3):473-86. doi: 10.1901/jaba.2010.43-473. PMID: 21358906; PMCID: PMC2938935.
47. Reid DH, DiCarlo CF, Schepis MM, Hawkins J, Stricklin SB. Observational assessment of toy preferences among young children with disabilities in inclusive settings. Efficiency analysis and comparison with staff opinion. *Behav Modif.* 2003 Apr;27(2):233-50. doi: 10.1177/0145445503251588. PMID: 12705107.
48. Reid DH, Parsons MB, Towery D, Lattimore LP, Green CW, Brackett L. Identifying work preferences among supported workers with severe disabilities: efficiency and accuracy of a preference-assessment protocol. *J Appl Behav Anal.* 2007 22(4), 279-296 doi 10.1002/bin.245
49. Sautter R, Leblanc L, Gillett, J. Using free operant preference assessments to select toys for free play between children with autism and siblings. *Res Autism Spectr Disord* 2008 2(1), 17-27. 03/31 doi: 10.1016/j.rasd.2007.02.001
50. Smaby K, MacDonald R P, Ahearn WH, Dube WV. Assessment protocol for identifying preferred social consequences. *Behavioral Interventions: Behav Interv.* 2007 22(4), 311-318 doi 10.1002/bin.242
51. Snyder K, Higbee TS, Dayton E. Preliminary investigation of a video-based stimulus preference assessment. *J Appl Behav Anal.* 2012 Summer;45(2):413-8. doi: 10.1901/jaba.2012.45-413. PMID: 22844148; PMCID: PMC3405936.
52. Spevack S, Wright L, Yu CT, Walters KL, Holborn S. Passive and Active Approach Responses in Preference Assessment for Children With Profound Multiple Disabilities and Minimal Movement. *J Dev Disabil.* 2008;14(2):61-68. PMID: 23538557; PMCID: PMC3608576.
53. Sturmey P. Treatment of psychopathology in people with intellectual and other disabilities. *Can J Psychiatry.* 2012 Oct;57(10):593-600. doi: 10.1177/070674371205701003. PMID: 23072950.
54. Weyman JR, Sy JR. Effects of neutral and enthusiastic praise on the rate of discrimination acquisition. *J Appl Behav Anal.* 2018 Apr;51(2):335-344. doi: 10.1002/jaba.440. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29446093.
55. Wilder DA, Schadler J, Higbee TS, Haymes LK, Bajagic V, Register M. Identification of olfactory stimuli as reinforcers in individuals with autism: A preliminary investigation. *Behavioral Interventions: Behav Interv.* 2008 23(2), 97-103 doi 10.1002/bin.257

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'utilizzo di procedure per la valutazione standardizzata delle preferenze nelle PcASD adulte ha determinato l'assenza di conflitti di interesse. Pertanto, tutti i membri del panel hanno partecipato alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare, valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di cinque affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 165 stakeholder abilitati, 15 (9,1%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica e hanno risposto ai questionari predisposti per le 3 raccomandazioni; 14 stakeholder su 165 (8,5%) hanno risposto al questionario predisposto per l'indicazione di buona pratica.

Dei 15 stakeholder che hanno partecipato, 8 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (53,3%), 5 associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (33,3%), 2 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (13,3%), 0 istituti di ricerca pubblici o privati. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di procedure per la valutazione standardizzata delle preferenze

| | Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|--|-------------------------------------|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,6 |

| | | |
|--|---|-----|
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 4,4 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 4,1 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 4,3 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | 4,3 |

| N. | Nome stakeholder | Commenti | Risposta del Panel |
|----|--|---|---|
| 1 | AMICO-DI | - | |
| 2 | Ambulatorio Minori Fondazione Sospiro | - | |
| 3 | ACT-Italia | - | |
| 4 | A.I.T.O. Associazione Italiana dei Terapisti Occupazionali | - | |
| 5 | Società Italiana Disturbi del Neurosviluppo | - | |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | AlTeRP | - | |
| 8 | vitautismo | - | |
| 9 | AlOrAO | - | |
| 10 | Forum Italiano Diritti Autismo | - | |
| 11 | ANGSA APS Onlus | - | |
| 12 | Gruppo Asperger onlus | <p>Gli esiti sono scritti solo nell'allegato tecnico, che non risulta comprensibile a tutti gli ammessi alla consultazione pubblica, contenente peraltro delle traduzioni improprie dall'inglese all'italiano (conditional recommendation è raccomandazione condizionale non condizionata perché sottoposta a condizioni e non a condizionamento, design è modello non disegno, moderate è media, confidence è fiducia, eligible è ammissibili, serious è grave...), quindi non consente la comprensione completa del quesito. Anche per le priorità della ricerca non si capisce cosa manca in letteratura se gli esiti trovati e non trovati non sono accessibili nel testo narrativo ma solo nell'allegato tecnico. Fra le priorità della ricerca occorre aggiungere percorsi di valutazione con osservazione in contesti naturali, perché non può bastare un test standardizzato in ambulatorio. Occorre studiare quanto spesso si ricorra ai proxy anche nella sottopopolazione con profilo cognitivo non compromesso, non perché la persona non abbia le capacità, ma per la scelta di non incentivare un ruolo</p> | <p>Sono stati inseriti nel documento di pubblicazione gli esiti per i quali non sono state individuate delle prove. Il gruppo di lavoro della Lg aveva già verificato le terminologie suggerite e conferma che alcune delle traduzioni proposte non sono state accettate, relativamente ai termini conditional, moderate, elegible. Altri termini non sono presenti nel testo narrativo che accompagna la pubblicazione della raccomandazione e concorda sulle traduzioni (serious), altre sono presenti e sono state corrette (design). L'indicazione fornita nella raccomandazione è intervistare direttamente la PcASD nell'indagine volta ad individuare le sue preferenze; è stato comunque richiamato nelle priorità della ricerca quanto scritto nella premessa a proposito dei proxy. La selezione degli strumenti fa riferimento a procedure basate sulle prove, che possono essere utilizzabili in qualsiasi contesto purché gli operatori siano formati.</p> |

| | | | |
|----|--|--|--|
| | | attivo della persona ad autodeterminarsi, di non considerarla una persona adulta, di non fornire un supporto all'indipendenza e di condizionarla attraverso un proxy. | |
| 13 | AITNE-Associazione Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva | - | |
| 14 | FLI - Federazione Logopedisti Italiani | riteniamo utile, così come indicato nelle priorità della ricerca, ampliare le modalità di misurazione e documentazione della pianificazione del progetto di vita, rendendo maggiormente esplicite le differenze tra adolescenti, giovani adulti e adulti autistici | La raccomandazione fa riferimento alla valutazione delle preferenze e non specificatamente al progetto di vita. Il panel delle Lg all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg. La valutazione di altri elementi inerenti al progetto di vita presuppone la formulazione di ulteriori quesiti che il panel non ha prioritizzato. |

| | | |
|----|------|--|
| 15 | apri | <p>date le difficoltà prevedibili e diffusamente descritte nel testo di trovare prove scientificamente eccellenti di uno o di un altro intervento, il panel ha abbandonato la rigidità della ricerca dell'eccellenza delle prove. Si suggerisce di fare il progetto di vita tenendo in gran conto le volontà dei genitori, che nel dopo di noi dovrebbero essere raccolte nel testamento pedagogico e rispettate per quanto possibile. Si ricorda che proprio l'ISS, con i lavori di Pierluigi Morosini, ha iniziato e condotto a livelli internazionali ricerche sulla qualità di vita, in particolare nelle residenze psichiatriche</p> <p>Il panel ha aderito alla metodologia GRADE e utilizzato le migliori prove disponibili in letteratura. In questo caso sono stati inclusi studi randomizzati e controllati dove è stata valutata l'efficacia della valutazione delle preferenze con procedure standardizzate con l'assenza di valutazione delle preferenze con procedure standardizzate. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, e gli studi open-label. Considerata l'assenza di prove di efficacia provenienti da studi randomizzati e controllati è stata effettuata una ricerca aggiuntiva di revisioni sistematiche di studi osservazionali. Tale ricerca è stata condotta sulla popolazione di interesse e su quella indiretta (bambini e adolescenti, persone con disabilità intellettuale e popolazione con disturbi psichiatrici). Non avendo evidenziato revisioni sistematiche che includessero studi osservazionali con braccio di controllo, sono state incluse revisioni sistematiche di serie di casi in cui l'obiettivo principale era la valutazione delle preferenze con procedure standardizzate.</p> |
|----|------|--|

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, i commenti sono stati valutati e il *panel* ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, per la pianificazione del progetto di vita, **suggerisce di effettuare** una valutazione standardizzata delle preferenze in adulti con ASD con associata disabilità intellettuale e minime competenze verbali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Bibliografia

- Boudreau BA, Vladescu JC, Kodak TM, Argott PJ, Kisamore AN. A comparison of differential reinforcement procedures with children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2015 Dec;48(4):918-23. doi: 10.1002/jaba.232. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26174019.
- Brogan KM, Rapp JT, Sennott LA, Cook JL, Swinkels E. Further Analysis of the Predictive Effects of a Free-Operant Competing Stimulus Assessment on Stereotypy. *Behav Modif.* 2018 Jul;42(4):543-583. doi: 10.1177/0145445517741476. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29172681.
- Carr JE, LeBlanc LA. Autism spectrum disorders in early childhood: an overview for practicing physicians. *Prim Care.* 2007 Jun;34(2):343-59; abstract viii. doi: 10.1016/j.pop.2007.04.009. PMID: 17666231.
- Carroll RA, Kodak T, Adolf KJ. Effect of delayed reinforcement on skill acquisition during discrete-trial instruction: Implications for treatment-integrity errors in academic settings. *J Appl Behav Anal.* 2016 Mar;49(1):176-81. doi: 10.1002/jaba.268. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26947579.
- Chappell N, Graff RB, Libby ME, Ahearn WH. Further evaluation of the effects of motivating operations on preference assessment outcomes. *Res Autism Spectr Disord.* 2009 3(3), 660-669. doi 10.1016/j.rasd.2009.01.002
- Chebli SS, Lanovaz MJ. Using Computer Tablets to Assess Preference for Videos in Children with Autism. *Behav Anal Pract.* 2016 Feb 1;9(1):50-3. doi: 10.1007/s40617-016-0109-0. PMID: 27606238; PMCID: PMC4788643.
- Ciccone F, Graff R, Ahearn W. An alternate scoring method for the multiple stimulus without replacement preference assessment. *Behav Interv.* 2002 20(2), 121-127 <https://doi.org/10.1002/bin.177>
- Ciccone FJ, Graff RB, Ahearn WH. Increasing the efficiency of paired-stimulus preference assessments by identifying categories of preference. *J Appl Behav Anal.* 2015 Spring;48(1):221-6. doi: 10.1002/jaba.190. PMID: 25754896.
- Clay CJ, Samaha AL, Bloom SE, Bogoev BK, Boyle MA. Assessing preference for social interactions. *Res Dev Disabil.* 2013 Jan;34(1):362-71. doi: 10.1016/j.ridd.2012.07.028. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23009945.
- Clevenger TM, Graff RB. Assessing object-to-picture and picture-to-object matching as prerequisite skills for pictorial preference assessments. *J Appl Behav Anal.* 2005 Winter;38(4):543-7. doi: 10.1901/jaba.2005.161-04. PMID: 16463535; PMCID: PMC1309717.
- Davis CJ, Brock MD, McNulty K, Rosswurm ML, Bruneau B, Zane T. Efficiency of forced choice preference assessment: Comparing multiple presentation techniques. *Behav Anal Today.* 2010 10(3-4), 440. doi 10.1037/h0100682
- Davis TN, Hodges A, Weston R, Hogan E, Padilla-Mainor K. Correspondence between preference assessment outcomes and stimulus reinforcer value for social interactions. *J. Behav. Educ.* 2017 26(3), 238-249 doi 10.1007/s10864-017-9271-x
- de Vries C, Yu CT, Sakk G, Wirth KM, Walters KL, Marion C, Martin GL. Predicting the relative efficacy of verbal, pictorial, and tangible stimuli for assessing preferences of leisure activities. *Am J Ment Retard.* 2005 Mar;110(2):145-54. doi: 10.1352/0895-8017(2005)110<145:PTREOV>2.0.CO;2. PMID: 15762824; PMCID: PMC3567192.
- DeLeon IG, Frank MA, Gregory MK, Allman MJ. On the correspondence between preference assessment outcomes and progressive-ratio schedule assessments of stimulus value. *J Appl Behav Anal.* 2009 Fall;42(3):729-33. doi: 10.1901/jaba.2009.42-729. PMID: 20190936; PMCID: PMC2741077.
- DiCarlo CF, Reid DH, Stricklin SB. Increasing toy play among toddlers with multiple disabilities in an inclusive classroom: a more-to-less, child-directed intervention

continuum. *Res Dev Disabil.* 2003 May-Jun;24(3):195-209. doi: 10.1016/s0891-4222(03)00025-8. PMID: 12742388.

Dixon MR, Cummings A. Self-control in children with autism: response allocation during delays to reinforcement. *J Appl Behav Anal.* 2001 Winter;34(4):491-5. doi: 10.1901/jaba.2001.34-491. PMID: 11800188; PMCID: PMC1284343.

Francisco MT, Borrero JC, Sy JR. Evaluation of absolute and relative reinforcer value using progressive-ratio schedules. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):189-202. doi: 10.1901/jaba.2008.41-189. PMID: 18595283; PMCID: PMC2408336.

Frewing TM, Rapp JT, Pastrana SJ. Using Conditional Percentages During Free-Operant Stimulus Preference Assessments to Predict the Effects of Preferred Items on Stereotypy: Preliminary Findings. *Behav Modif.* 2015 Sep;39(5):740-65. doi: 10.1177/0145445515593511. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139834

Glover AC, Roane HS, Kadey HJ, Grow LL. Preference for reinforcers under progressive- and fixed-ratio schedules: a comparison of single and concurrent arrangements. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):163-76. doi: 10.1901/jaba.2008.41-163. PMID: 18595281; PMCID: PMC2408352.

Gottschalk JM, Libby ME, Graff RB. The effects of establishing operations on preference assessment outcomes. *J Appl Behav Anal.* 2000 Spring;33(1):85-8. doi: 10.1901/jaba.2000.33-85. PMID: 10738955; PMCID: PMC1284225.

Graff R.B. & Larsen J. The Relation Between Obtained Preference Value and Reinforcer Potency. *Behav. Intervent.*, 2011. 26: 125-133. <https://doi.org/10.1002/bin.325>

Graff RB & Ciccone FJ. A post hoc analysis of multiple-stimulus preference assessment results. *Behavioral Interventions: Behav Interv.* 2002 17(2), 85-92. <https://doi.org/10.1002/bin.107>

Graff RB, Gibson L, Galiatsatos GT. The impact of high- and low-preference stimuli on vocational and academic performances of youths with severe disabilities. *J Appl Behav Anal.* 2006 Spring;39(1):131-5. doi: 10.1901/jaba.2006.32-05. PMID: 16602393; PMCID: PMC1389605.

Graff RB, Gibson L. Using pictures to assess reinforcers in individuals with developmental disabilities. *Behav Modif.* 2003 Sep;27(4):470-83. doi: 10.1177/0145445503255602. PMID: 12971123.

Graff RB, Karsten AM. Assessing preferences of individuals with developmental disabilities: a survey of current practices. *Behav Anal Pract.* 2012a Winter;5(2):37-48. doi: 1

Graff RB, Karsten AM. Evaluation of a self-instruction package for conducting stimulus preference assessments. *J Appl Behav Anal.* 2012b Spring;45(1):69-82. doi: 10.1901/jaba.2012.45-69. PMID: 22403450; PMCID: PMC3297354.

Groskreutz MP & Graff RB. Evaluating pictorial preference assessment: The effect of differential outcomes on preference assessment results. *Res Autism Spectr Disord.* 2009 3(1), 113-128 doi 10.1016/j.rasd.2008.04.007

Hanley GP, Iwata BA, Lindberg JS. Analysis of activity preferences as a function of differential consequences. *J Appl Behav Anal.* 1999 Winter;32(4):419-35. doi: 10.1901/jaba.1999.32-419. PMID: 10641298; PMCID: PMC1284206.

Hanley GP, Iwata BA, Roscoe EM, Thompson RH, Lindberg JS. Response-restriction analysis: II. Alteration of activity preferences. *J Appl Behav Anal.* 2003 Spring;36(1):59-76. doi: 10.1901/jaba.2003.36-59. PMID: 12723867; PMCID: PMC1284417.

Heinicke MR, Carr JE, Copsey CJ. Assessing preferences of individuals with developmental disabilities using alternative stimulus modalities: A systematic review. *J Appl Behav Anal.* 2019 Jul;52(3):847-869. doi: 10.1002/jaba.565. Epub 2019 May 2. PMID: 31045241.

Heinicke MR, Carr JE, Pence ST, Zias DR, Valentino AL, Falligant JM. Assessing the efficacy of pictorial preference assessments for children with developmental disabilities. *J Appl*

Behav Anal. 2016 Dec;49(4):848-868. doi: 10.1002/jaba.342. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27529144.

Horrocks EL, Morgan RL. Comparison of a video-based assessment and a multiple stimulus assessment to identify preferred jobs for individuals with significant intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2009 Sep-Oct;30(5):902-9. doi: 10.1016/j.ridd.2009.01.003. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19231132.

Jerome J, Sturmey P. Reinforcing efficacy of interactions with preferred and nonpreferred staff under progressive-ratio schedules. *J Appl Behav Anal.* 2008 Summer;41(2):221-5. doi: 10.1901/jaba.2008.41-221. PMID: 18595285; PMCID: PMC2408338.

Kang S, O'Reilly M, Rojeski L, Blenden K, Xu Z, Davis T, Sigafoos J, Lancioni G. Effects of tangible and social reinforcers on skill acquisition, stereotyped behavior, and task engagement in three children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2013 Feb;34(2):739-44. doi: 10.1016/j.ridd.2012.10.007. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23220050.

Karsten AM, Carr JE, Lepper TL. Description of a practitioner model for identifying preferred stimuli with individuals with autism spectrum disorders. *Behav Modif.* 2011 Jul;35(4):347-69. doi: 10.1177/0145445511405184. PMID: 21613240.

Keen D, Pennell D. Evaluating an engagement-based preference assessment for children with Autism. *Res Autism Spectr Disord* 2010 4(4), 645-652. doi : 10.1016/j.rasd.2009.12.010

Kenzer AL & Bishop MR. Evaluating preference for familiar and novel stimuli across a large group of children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 2011. 5(2), 819-825 <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.09.011>

Lattimore LP, Parsons M B, Reid DH. Assessing preferred work among adults with autism beginning supported jobs: Identification of constant and alternating task preferences. *Behav Interv.* 2003 18(3), 161-177. doi 10.1002/bin.138

Leaf J B, Milne C, Aljohani WA, Ferguson J ., Cihon J H, Oppenheim-Leaf M L, ... & Leaf R. Training change agents how to implement formal preference assessments: A review of the literature. *J. Dev. Phys. Disabil.* 2020 32(1), 41-56 doi 10.1007/s10882-019-09668-2

Leaf JB, Sheldon JB, Sherman JA. Comparison of simultaneous prompting and no-no prompting in two-choice discrimination learning with children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2010 Summer;43(2):215-28. doi: 10.1901/jaba.2010.43-215. PMID: 21119896; PMCID: PMC2884346.

Lee MS, Nguyen D, Yu CT, Thorsteinsson JR, Martin TL, Martin GL. Discrimination Skills Predict Effective Preference Assessment Methods for Adults with Developmental Disabilities. *Educ Train Dev Disabil.* 2008 Sep;43(3):388-396. PMID: 23536743; PMCID: PMC3607581.

Mangum A, Roane H, Fredrick L, Pabico R. The Role of Context in the Evaluation of Reinforcer Efficacy: Implications for the Preference Assessment Outcomes. *Res Autism Spectr Disord.* 2012 Jan;6(1):158-167. doi: 10.1016/j.rasd.2011.04.001. PMID: 22125577; PMCID: PMC3223854.

Markham V, Giles A, May R. Evaluating Efficacy and Preference for Prompt Type During Discrete-Trial Teaching. *Behav Modif.* 2020 Jan;44(1):49-69. doi: 10.1177/0145445518792245. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30111164.

McCord BE, Iwata BA, Galensky TL, Ellingson SA, Thomson RJ. Functional analysis and treatment of problem behavior evoked by noise. *J Appl Behav Anal.* 2001 Winter;34(4):447-62. doi: 10.1901/jaba.2001.34-447. PMID: 11800184; PMCID: PMC1284339.

Mechling LC & Moser SV. Video Preference Assessment of Students with Autism for Watching Self, Adults, or Peers. *Focus Autism Other Dev. Disabil.* 2010 25(2), 76-84. <https://doi.org/10.1177/1088357610364392>

- Milo JS, Mace FC, Nevin JA. The effects of constant versus varied reinforcers on preference and resistance to change. *J Exp Anal Behav.* 2010 May;93(3):385-94. doi: 10.1901/jeab.2010.93-385. PMID: 21119852; PMCID: PMC2861876.
- Nuernberger JE, Smith CA, Czpar KN, Klatt KP. Assessing preference for social interaction in children diagnosed with autism. *Behav Interv.* 2012 27(1), 33-44. doi: 10.1002/bin.1336
- Paden AR, Kodak T. The effects of reinforcement magnitude on skill acquisition for children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2015 Dec;48(4):924-9. doi: 10.1002/jaba.239. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26281795.
- Peterson SP, Petursdottir AI, Kirk CL. Early response distribution and outcomes of response-restriction analyses. *J Appl Behav Anal.* 2012 Fall;45(3):631-6. doi: 10.1901/jaba.2012.45-631. PMID: 23060679; PMCID: PMC3469291.
- Piazza CC, Fisher WW, Hagopian LP, Bowman LG, Toole L. Using a choice assessment to predict reinforcer effectiveness. *J Appl Behav Anal.* 1996 Spring;29(1):1-9. doi: 10.1901/jaba.1996.29-1. PMID: 8881340; PMCID: PMC1279869.
- Rapp JT, Rojas NC, Colby-Dirksen AM, Swanson GJ, Marvin KL. Predicting preference for items during periods of extended access based on early response allocation. *J Appl Behav Anal.* 2010 Fall;43(3):473-86. doi: 10.1901/jaba.2010.43-473. PMID: 21358906; PMCID: PMC2938935.
- Reid DH, DiCarlo CF, Schepis MM, Hawkins J, Stricklin SB. Observational assessment of toy preferences among young children with disabilities in inclusive settings. Efficiency analysis and comparison with staff opinion. *Behav Modif.* 2003 Apr;27(2):233-50. doi: 10.1177/0145445503251588. PMID: 12705107. Reid DH, Parsons MB, Towery D, Lattimore LP, Green CW, Brackett L. Identifying work preferences among supported workers with severe disabilities: efficiency and accuracy of a preference-assessment protocol. *J Appl Behav Anal.* 2007 22(4), 279-296 doi 10.1002/bin.245
- Sautter R, Leblanc L, Gillett, J. Using free operant preference assessments to select toys for free play between children with autism and siblings. *Res Autism Spectr Disord* 2008 2(1), 17-27. 03/31 doi: 10.1016/j.rasd.2007.02.001
- Smaby K, MacDonald R P, Ahearn WH, Dube WV. Assessment protocol for identifying preferred social consequences. *Behavioral Interventions: Behav Interv.* 2007 22(4), 311-318 doi 10.1002/bin.242
- Snyder K, Higbee TS, Dayton E. Preliminary investigation of a video-based stimulus preference assessment. *J Appl Behav Anal.* 2012 Summer;45(2):413-8. doi: 10.1901/jaba.2012.45-413. PMID: 22844148; PMCID: PMC3405936.
- Spevack S, Wright L, Yu CT, Walters KL, Holborn S. Passive and Active Approach Responses in Preference Assessment for Children With Profound Multiple Disabilities and Minimal Movement. *J Dev Disabil.* 2008;14(2):61-68. PMID: 23538557; PMCID: PMC3608576.
- Sturmey P. Treatment of psychopathology in people with intellectual and other disabilities. *Can J Psychiatry.* 2012 Oct;57(10):593-600. doi: 10.1177/070674371205701003. PMID: 23072950.
- Virués-Ortega J, Pritchard K, Grant RL, North S, Hurtado-Parrado C, Lee MS, Temple B, Julio F, Yu CT. Clinical decision making and preference assessment for individuals with intellectual and developmental disabilities. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2014 Mar;119(2):151-70. doi: 10.1352/1944-7558-119.2.151. PMID: 24679351.
- Weldy CR, Rapp JT, Capocasa K. Training staff to implement brief stimulus preference assessments. *J Appl Behav Anal.* 2014 Spring;47(1):214-8. doi: 10.1002/jaba.98. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24452818.
- Weyman JR, Sy JR. Effects of neutral and enthusiastic praise on the rate of discrimination acquisition. *J Appl Behav Anal.* 2018 Apr;51(2):335-344. doi: 10.1002/jaba.440. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29446093.

Wilder DA, Schadler J, Higbee TS, Haymes LK, Bajagic V, Register M. Identification of olfactory stimuli as reinforcers in individuals with autism: A preliminary investigation. Behavioral Interventions: *Behav Interv.* 2008 23(2), 97-103 doi 10.1002/bin.257

VALUTAZIONE DELLA (MIGLIORE) CONDIZIONE ABITATIVA

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbe effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa?

Protocollo Revisione Sistematica

Popolazione

Adulti nello spettro autistico che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e che presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche, (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica), memoria, attenzione, funzioni esecutive. In caso di assenza di studi su popolazione adulta con ASD si cercheranno studi su adulti con disabilità intellettiva. In caso di assenza o pochi studi su adulti con disabilità intellettiva, si cercheranno studi sulla popolazione adulti con disturbi psichiatrici.

Intervento

1) residenze protette, comunità, strutture residenziali; 2) indipendenza o semi-indipendenza.

Altre parole chiave: Residentiality, residence, accomodation, Residential solution, Co-residence, Residential care, Community housing, Community living, Cluster centre, Living independent, Autism care, Supported living service, Comparing residential autism, Deinstitutionalization)

Confronto

Non effettuare tale valutazione

Esi (outcomes)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal panel della linea guida di grande rilevanza per adulti nello spettro autistico. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- Qualità di vita per la persona con autismo
- Autonomie personali / Indipendenza dalla famiglia
- Abilità nella vita quotidiana
- Qualità di vita per la famiglia
- Inclusione sociale
- Autodeterminazione / Autostima
- competenze adattive
- stress familiari / caregiver
- Comportamenti problema
- Funzionamento generale
- Realizzazione di sé

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati per la popolazione con ASD che hanno confrontato la Qualità di Vita delle persone che erano in una soluzione abitativa con persone

che non ci vivevano. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati e gli studi open-label. Per la popolazione con disabilità intellettuale sono stati considerati revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi controllati non randomizzati. Per la popolazione con disturbi psichiatrici sono stati considerati revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 febbraio 2023, senza limitazioni di lingua.

Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti (ASD)

Pubmed (18/02/2023)

("community housing"[Title/Abstract] OR accommodation*[Title/Abstract] OR Resident*[Title/Abstract] OR "community living"[Title/Abstract] OR "house"[Title/Abstract] OR "houses"[Title/Abstract] OR "living independent"[Title/Abstract] OR accomodation*[Title/Abstract] OR "community living"[Title/Abstract]) AND ("Residence Characteristics"[Mesh] OR "Independent Living"[Mesh] OR "Housing"[Mesh])) AND "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] AND adult[MeSH])
OR
("community housing"[Title/Abstract] OR accommodation*[Title/Abstract] OR Resident*[Title/Abstract] OR "community living"[Title/Abstract] OR "house"[Title/Abstract] OR "houses"[Title/Abstract] OR "living independent"[Title/Abstract] OR living[Title/Abstract] OR accomodation*[Title/Abstract] OR "community living"[Title/Abstract]) AND ('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*) AND ((adult* OR young OR aged OR old OR elderly) NOT (child* OR adolescen*))

Embase (18/02/2023)

#13 #11 NOT #12
#12 child* OR adolescen*
#10 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR
#11 [young adult]/lim)
#10 #3 AND #9
#9 #4 OR #8
#8 #5 OR #6 OR #7
#7 'independent living'/exp
#6 'residential care'/exp
#5 'community housing'/exp
'community housing':ti,ab OR accommodation*:ti,ab OR resident*:ti,ab OR
#4 'house':ti,ab OR 'houses':ti,ab OR 'living independent':ti,ab OR accomodation*:ti,ab
OR 'community living':ti,ab OR living:ti,ab
#3 #1 OR #2
#2 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger
syndrome'/exp OR 'autism'/de

'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab OR asperger*:ti,ab
#1 OR 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab OR pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab OR autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Psychinfo (18/02/2023)

MAIN SUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders" OR TI,AB('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*)) AND TI,AB("community housing" OR accommodation* OR resident* OR residence OR "community living" OR house OR houses OR "living independent" OR living OR accomodation* OR "community living") AND su.exact("Adulthood (18 yrs & older)") NOT (Child* OR adolescen*)

Ricerca sistematica delle fonti (DI)

Pubmed (18/02/2023)

((((("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR (((("Asperger's Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger's Diseases"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Diseases"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorders"[Title/Abstract] OR "Asperger's Disorder"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Aspergers Syndrome"[Title/Abstract] OR "Disorder, Autistic"[Title/Abstract] OR "Disorders, Autistic"[Title/Abstract] OR "Kanner's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanners Syndrome"[Title/Abstract] OR "Autism, Infantile"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Autism, Early Infantile"[Title/Abstract] OR "Early Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism, Early"[Title/Abstract] OR "Autism Spectrum Disorders"[Title/Abstract] OR 'pervasive development'[Title/Abstract] OR 'pervasive developmental'[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR 'kanner syndromes'[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR 'pdd nos'[Title/Abstract] OR asd[Title/Abstract] OR autism*[Title/Abstract] OR autistic*[Title/Abstract] OR "ADHD"[Title/Abstract])))))
AND ((((((("Residential Facilities"[Mesh]) OR "Assisted Living Facilities"[Mesh]) OR "Independent Living"[Mesh]) OR "Health Services Accessibility"[Mesh]) OR "Housing"[Mesh:NoExp])) OR ('community housing'[Title/Abstract] OR 'community living'[Title/Abstract] OR 'living independent'[Title/Abstract] OR accommodation*[Title/Abstract] OR 'co residence'[Title/Abstract] OR 'co residential'[Title/Abstract] OR 'cluster centre*[Title/Abstract] OR 'cluster center*[Title/Abstract] OR 'supported living service'[Title/Abstract] OR residential setting[Title/Abstract] OR 'respite care'[Title/Abstract] OR 'Residential respite'[Title/Abstract] OR 'community housing'[Title/Abstract] OR 'out-of-family living'[Title/Abstract] OR 'residential arrangement'[Title/Abstract] OR 'residential situations'[Title/Abstract] OR 'living in the community'[Title/Abstract] OR 'living alone'[Title/Abstract] OR 'living arrangements'[Title/Abstract] OR 'live independently'[Title/Abstract] OR roommate[Title/Abstract] OR 'supervised setting'[Title/Abstract] OR 'residential placements'[Title/Abstract] OR 'Assisted Living Facility'[Title/Abstract] OR 'Community Dwelling'[Title/Abstract])))
AND (((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Embase (18/02/2023)

#1 'autism'/exp/mj

#2 'aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism, infantile' OR 'infantile autism' OR 'autism, early infantile' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic* OR 'adhd':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'residential home':exp/mj OR 'independent living':exp/mj OR 'health care access':exp/mj OR 'housing':exp/mj
#5 ('community housing' OR 'community living' OR 'living independent' OR 'living accommodation*' OR 'co residence' OR 'co residential' OR 'cluster centre*' OR 'cluster center*' OR 'supported living service' OR 'residential') AND setting OR 'respite care' OR 'residential respite' OR 'community housing' OR 'out-of-family living' OR 'residential arrangement' OR 'residential situations' OR 'living in the community' OR 'living alone' OR 'living arrangements' OR 'live independently' OR 'roommate' OR 'supervised setting' OR 'residential placements' OR 'assisted living facility' OR 'community dwelling':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#9 #7 AND #8

Cochrane Library (18/02/2023)

#1 "Autism Spectrum Disorder"[Mesh]
#2 Asperger's Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger's Diseases"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Diseases"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorders"[Title/Abstract] OR "Asperger's Disorder"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Aspergers Syndrome"[Title/Abstract] OR "Disorder, Autistic"[Title/Abstract] OR "Disorders, Autistic"[Title/Abstract] OR "Kanner's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanners Syndrome"[Title/Abstract] OR "Autism, Infantile"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Autism, Early Infantile"[Title/Abstract] OR "Early Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism, Early"[Title/Abstract] OR "Autism Spectrum Disorders"[Title/Abstract] OR 'pervasive development'[Title/Abstract] OR 'pervasive developmental'[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR 'kanner syndromes'[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR 'pdd nos'[Title/Abstract] OR asd[Title/Abstract] OR autism*[Title/Abstract] OR autistic*[Title/Abstract] OR "ADHD"[Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 "Residential Facilities"[Mesh] OR "Assisted Living Facilities"[Mesh] OR "Independent Living"[Mesh] OR "Health Services Accessibility"[Mesh] OR "Housing"[Mesh:NoExp]
#5 'community housing'[Title/Abstract] OR 'community living'[Title/Abstract] OR 'living independent'[Title/Abstract] OR 'living accommodation*[Title/Abstract]' OR 'co residence'[Title/Abstract] OR 'co residential'[Title/Abstract] OR 'cluster centre*[Title/Abstract]' OR 'cluster center*[Title/Abstract]' OR 'supported living service'[Title/Abstract] OR 'residential setting'[Title/Abstract] OR 'respite care'[Title/Abstract] OR 'Residential respite'[Title/Abstract] OR 'community housing'[Title/Abstract] OR 'out-of-family living'[Title/Abstract] OR 'residential arrangement'[Title/Abstract] OR 'residential situations'[Title/Abstract] OR 'living in the community'[Title/Abstract] OR 'living alone'[Title/Abstract] OR 'living arrangements'[Title/Abstract] OR 'live independently'[Title/Abstract] OR 'roommate'[Title/Abstract] OR 'supervised setting'[Title/Abstract] OR 'residential'

placements'[Title/Abstract] OR 'Assisted Living Facility'[Title/Abstract] OR 'Community Dwelling'[Title/Abstract]
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6
 #8 (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))
 #9 #7 AND#8

Ricerca sistematica delle fonti (disturbi psichiatrici)

Pubmed (18/02/2023)

((((((((("Anxiety Disorders"[Mesh]) OR "Bipolar and Related Disorders"[Mesh]) OR "Disruptive, Impulse Control, and Conduct Disorders"[Mesh]) OR "Dissociative Disorders"[Mesh]) OR "Elimination Disorders"[Mesh]) OR "Mood Disorders"[Mesh]) OR "Neurocognitive Disorders"[Mesh]) OR "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh]) OR "Personality Disorders"[Mesh]) OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh]) OR "Sleep Wake Disorders"[Mesh] OR ('Mental Disorder'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Diseases'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Disease'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Illness'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Illnesses'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Disorders'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Disorder'[Title/Abstract] OR 'Psychiatric Diagnosis'[Title/Abstract] OR 'Behavior Disorders'[Title/Abstract] OR 'Severe Mental Disorder'[Title/Abstract] OR 'Severe Mental Disorders'[Title/Abstract] OR 'Anxiety Disorder'[Title/Abstract] OR Anxiety[Title/Abstract] OR 'Anxiety Neuroses'[Title/Abstract] OR 'Neurotic Anxiety State'[Title/Abstract] OR 'Neurotic Anxiety States'[Title/Abstract] OR 'Bipolar[Title/Abstract] AND Related Disorders'[Title/Abstract] OR 'Bipolar Disorders'[Title/Abstract] OR 'Manic-Depressive Psychosis'[Title/Abstract] OR 'Manic Depressive Psychosis'[Title/Abstract] OR 'Bipolar Affective Psychosis'[Title/Abstract] OR 'Manic-Depressive Psychoses'[Title/Abstract] OR Mania[Title/Abstract] OR Manias[Title/Abstract] OR 'Manic State'[Title/Abstract] OR 'Manic States'[Title/Abstract] OR 'Bipolar Depression'[Title/Abstract] OR 'Manic Disorder' OTR 'Manic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Impulse Control Disorders'[Title/Abstract] OR 'Impulse-Control Disorders'[Title/Abstract] OR 'Intermittent Explosive Disorder'[Title/Abstract] OR 'Intermittent Explosive Disorders'[Title/Abstract] OR Kleptomania[Title/Abstract] OR 'Firesetting Behaviors'[Title/Abstract] OR Pyromania[Title/Abstract] OR Pyromanias[Title/Abstract] OR Arson[Title/Abstract] OR Arsons[Title/Abstract] OR Gamblings[Title/Abstract] OR 'Pathological Gamblings'[Title/Abstract] OR 'Pathological Gambling'[Title/Abstract] OR Trichotillomanias[Title/Abstract] OR 'Dissociative Disorder'[Title/Abstract] OR 'Dissociative Reaction'[Title/Abstract] OR 'Dissociative Reactions'[Title/Abstract] OR 'Dissociative Hysteria'[Title/Abstract] OR Fugue[Title/Abstract] OR Dissociation[Title/Abstract] OR 'Multiple Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Multiple Personality Disorders'[Title/Abstract] OR 'Multiple Identity Disorder'[Title/Abstract] OR 'Multiple Identity Disorders'[Title/Abstract] OR 'Multiple Personalities'[Title/Abstract] OR 'Multiple Personality'[Title/Abstract] OR 'Dual Personality'[Title/Abstract] OR 'Elimination Disorder'[Title/Abstract] OR Encopresis[Title/Abstract] OR Enuresis[Title/Abstract] OR 'Daytime Wetting'[Title/Abstract] OR 'Daytime Urinary Incontinence'[Title/Abstract] OR 'Diurnal Enuresis'[Title/Abstract] OR 'Mood Disorder'[Title/Abstract] OR 'Affective Disorders'[Title/Abstract] OR 'Affective Disorder'[Title/Abstract] OR 'Cyclothymic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Cyclothymic Personality'[Title/Abstract] OR 'Cyclothymic Personalities'[Title/Abstract] OR 'Depressive Disorders'[Title/Abstract] OR 'Depressive Neuroses'[Title/Abstract] OR 'Depressive Neurosis'[Title/Abstract] OR 'Endogenous Depression'[Title/Abstract] OR 'Endogenous Depressions'[Title/Abstract] OR 'Depressive Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Depressive

Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Neurotic Depression'[Title/Abstract] OR 'Neurotic Depressions'[Title/Abstract] OR Melancholia[Title/Abstract] OR Melancholias[Title/Abstract] OR 'Unipolar Depression'[Title/Abstract] OR 'Unipolar Depressions'[Title/Abstract] OR 'Postnatal Depression'[Title/Abstract] OR 'Post-Partum Depression'[Title/Abstract] OR 'Post Partum Depression'[Title/Abstract] OR 'Postpartum Depression'[Title/Abstract] OR 'Post-Natal Depression'[Title/Abstract] OR 'Post Natal Depression'[Title/Abstract] OR 'Major Depressive Disorders'[Title/Abstract] OR 'Major Depressive Disorder'[Title/Abstract] OR 'Involutional Paraphrenia'[Title/Abstract] OR 'Involutional Paraphrenias'[Title/Abstract] OR 'Involutional Psychosis'[Title/Abstract] OR 'Involutional Depression'[Title/Abstract] OR 'Involutional Melancholia'[Title/Abstract] OR 'Treatment-Resistant Depressive Disorder'[Title/Abstract] OR 'Treatment-Resistant Depressive Disorders'[Title/Abstract] OR 'Refractory Depression'[Title/Abstract] OR 'Refractory Depressions'[Title/Abstract] OR 'Therapy-Resistant Depression'[Title/Abstract] OR 'Therapy Resistant Depression'[Title/Abstract] OR 'Therapy-Resistant Depressions'[Title/Abstract] OR 'Treatment Resistant Depression'[Title/Abstract] OR 'Treatment Resistant Depressions'[Title/Abstract] OR 'Dysthymic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Dysthymia[Title/Abstract] AND Chronic Depression'[Title/Abstract] OR 'Premenstrual Dysphoric Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Seasonal Mood Disorder'[Title/Abstract] OR 'Seasonal Mood Disorders'[Title/Abstract] OR 'Seasonal Affective Disorders'[Title/Abstract] OR 'Neurocognitive Disorder'[Title/Abstract] OR 'Nonpsychotic Organic Brain Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Traumatic Psychoses'[Title/Abstract] OR 'Organic Mental Disorder'[Title/Abstract] OR 'Organic Mental Disorders'[Title/Abstract] OR 'Kandinsky Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Clerambault Syndrome'[Title/Abstract] OR Amnesias[Title/Abstract] OR 'Amnesia-Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Amnesia Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Amnesia-Memory Losses'[Title/Abstract] OR 'Global Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Global Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Amnestic State'[Title/Abstract] OR 'Amnestic States'[Title/Abstract] OR 'Tactile Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Tactile Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Temporary Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Temporary Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Dissociative Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Dissociative Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Hysterical Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Hysterical Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Alcoholic Wernicke-Korsakoff Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Alcoholic Wernicke Korsakoff Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Alcohol-Induced Korsakoff Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Alcohol Induced Korsakoff Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Anterograde Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Anterograde Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Anterograde Memory Losses'[Title/Abstract] OR 'Anterograde Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Post-Ictal Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Post Ictal Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Post-Ictal Memory Losses'[Title/Abstract] OR 'Post-Ictal Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Post-Ictal Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Post-Ictal Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Retrograde Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Retrograde Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Retrograde Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Retrograde Memory Losses'[Title/Abstract] OR 'Pre-Ictal Memory Loss'[Title/Abstract] OR 'Pre-Ictal Memory Losses'[Title/Abstract] OR 'Pre-Ictal Amnesia'[Title/Abstract] OR 'Pre-Ictal Amnesias'[Title/Abstract] OR 'Transient Global Amnesia'[Title/Abstract] OR Amnesia[Title/Abstract] OR Amnesias[Title/Abstract] OR Overinclusion[Title/Abstract] OR 'Cognition Disorders'[Title/Abstract] OR 'Cognitive Dysfunctions'[Title/Abstract] OR 'Cognitive Impairments'[Title/Abstract] OR 'Cognitive Impairment'[Title/Abstract] OR 'Mild Cognitive Impairment'[Title/Abstract] OR 'Mild Cognitive Impairments'[Title/Abstract] OR 'Mild Neurocognitive Disorder'[Title/Abstract] OR 'Mild Neurocognitive Disorders'[Title/Abstract] OR 'Cognitive Decline'[Title/Abstract] OR 'Cognitive Declines'[Title/Abstract] OR 'Mental Deterioration'[Title/Abstract] OR 'Mental Deteriorations'[Title/Abstract] OR 'Huntington Chorea'[Title/Abstract] OR 'Huntington's Disease'[Title/Abstract] OR 'Huntington's Chorea'[Title/Abstract] OR 'Consciousness Disorder'[Title/Abstract] OR Semiconsciousness[Title/Abstract] OR 'Subacute Delirium'[Title/Abstract] OR delirium[Title/Abstract] OR Dementia[Title/Abstract] OR 'AIDS Dementia Complex'[Title/Abstract] OR 'Alzheimer Disease'[Title/Abstract] OR 'Creutzfeldt-Jakob Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Huntington Disease'[Title/Abstract] OR 'Lewy Body Disease'[Title/Abstract] OR 'Acquired

Dyslexia'[Title/Abstract] OR 'Reading Disabilities'[Title/Abstract] OR 'Acquired Alexia'[Title/Abstract] OR 'Pure Alexias'[Title/Abstract] OR 'Pure Alexia'[Title/Abstract] OR 'Visual Verbal Agnosia'[Title/Abstract] OR 'Neurodevelopmental Disorder'[Title/Abstract] OR 'Mental Disorders Diagnosed in Childhood'[Title/Abstract] OR 'Child Mental Disorders'[Title/Abstract] OR 'Child Mental Disorder'[Title/Abstract] OR 'Attention Deficit'[Title/Abstract] OR 'Disruptive Behavior Disorders'[Title/Abstract] OR 'Attention Deficit Disorder' OR'Attention Deficit Disorders'[Title/Abstract] OR Hyperactivity[Title/Abstract] OR 'Child Behavior Disorders'[Title/Abstract] OR 'Child Behavior Disorder'[Title/Abstract] OR 'Communication Disorders' [Title/Abstract] OR 'Childhood-Onset Fluency Disorder'[Title/Abstract] OR 'Social Communication Disorder'[Title/Abstract] OR 'Speech Sound Disorder'[Title/Abstract] OR 'Developmental Disabilities'[Title/Abstract] OR 'Intellectual Disability'[Title/Abstract] OR 'Learning Disabilities'[Title/Abstract] OR Dyscalculia[Title/Abstract] OR Dyslexia[Title/Abstract] OR 'Specific Learning Disorder'[Title/Abstract] OR 'Motor Skills Disorders'[Title/Abstract] OR Mutism[Title/Abstract] OR 'Reactive Attachment Disorder'[Title/Abstract] OR 'Stereotypic Movement Disorder'[Title/Abstract] OR 'Tic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Tourette Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Avoidant Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Avoidant Personality Disorders'[Title/Abstract] OR 'Inadequate Personality'[Title/Abstract] OR 'Narcissistic Personality Disorder'[Title/Abstract] OR Narcissistic[Title/Abstract] OR 'As If Personality'[Title/Abstract] OR 'Impulse-Ridden Personality'[Title/Abstract] OR 'Impulse Ridden Personality'[Title/Abstract] OR 'Antisocial Personality Disorders'[Title/Abstract] OR 'Sociopathic Personality'[Title/Abstract] OR 'Sociopathic Personalities'[Title/Abstract] OR 'Psychopathic Personality'[Title/Abstract] OR 'Psychopathic Personalities'[Title/Abstract] OR 'Antisocial Personality'[Title/Abstract] OR 'Antisocial Personalities'[Title/Abstract] OR 'Dysocial Behavior'[Title/Abstract] OR 'Dysocial Behaviors'[Title/Abstract] OR 'Antisocial Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Borderline Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Compulsive Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Dependent Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Histrionic Personality Disorder'[Title/Abstract] OR Hysteria[Title/Abstract] OR 'Paranoid Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Passive-Aggressive Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Schizoid Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Schizotypal Personality Disorder'[Title/Abstract] OR 'Schizophrenia Spectrum Disorders'[Title/Abstract] OR 'Psychotic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Affective Disorders'[Title/Abstract] OR 'Capgras Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Delusional Parasitosis'[Title/Abstract] OR 'Morgellons Disease'[Title/Abstract] OR 'Paranoid Disorders'[Title/Abstract] OR 'Psychotic Disorders'[Title/Abstract] OR Schizophrenia[Title/Abstract] OR 'Catatonic Schizophrenia' [Title/Abstract] OR 'Disorganized Schizophrenia' [Title/Abstract] OR 'paranoid Schizophrenia' [Title/Abstract] OR 'Shared Paranoid Disorder'[Title/Abstract] OR 'Sleep Wake Disorder'[Title/Abstract] OR 'Subwakefullness Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Subwakefullness Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Sleep Disorders'[Title/Abstract] OR 'Sleep Disorder'[Title/Abstract] OR 'Sleep-Related Neurogenic Tachypnea'[Title/Abstract] OR 'Sleep Related Neurogenic Tachypnea'[Title/Abstract] OR 'Sleep-Related Neurogenic Tachypneas'[Title/Abstract] OR 'Long Sleeper Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Long Sleeper Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Short Sleeper Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Short Sleeper Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Syndrome, Short Sleeper'[Title/Abstract] OR 'Short Sleep Phenotype'[Title/Abstract] OR 'Short Sleep Phenotypes'[Title/Abstract] OR Dyssomnias[Title/Abstract] OR Parasomnias[Title/Abstract] AND (((((((("Residential Facilities"[Mesh]) OR "Assisted Living Facilities"[Mesh]) OR "Independent Living"[Mesh]) OR "Health Services Accessibility"[Mesh]) OR "Housing"[Mesh:NoExp])) OR ('community housing'[Title/Abstract] OR 'community living'[Title/Abstract] OR 'living independent'[Title/Abstract] OR accommodation*[Title/Abstract] OR 'co residence'[Title/Abstract] OR 'co residential'[Title/Abstract] OR 'cluster centre*[Title/Abstract] OR 'cluster center*[Title/Abstract] OR 'supported living service'[Title/Abstract] OR residential setting[Title/Abstract] OR 'respite care'[Title/Abstract] OR 'Residential respite'[Title/Abstract] OR 'community housing'[Title/Abstract] OR 'out-of-family living'[Title/Abstract] OR 'residential arrangement'[Title/Abstract] OR 'residential situations'[Title/Abstract] OR 'living in the

community'[Title/Abstract] OR 'living alone'[Title/Abstract] OR 'living arrangements'[Title/Abstract] OR 'live independently'[Title/Abstract] OR roommate[Title/Abstract] OR 'supervised setting'[Title/Abstract] OR 'residential placements'[Title/Abstract] OR 'Assisted Living Facility'[Title/Abstract] OR 'Community Dwelling'[Title/Abstract])))) AND (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]))) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))))

Embase (18/02/2023)

#1 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'bipolar disorder'/exp/mj OR 'impulse control disorder'/exp/mj OR 'dissociative disorder'/exp/mj OR 'incontinence'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'disorders of higher cerebral function'/exp/mj OR 'mental disease'/exp/mj
 #2 'sleep disorder'/exp/mj OR 'psychosis'/exp/mj
 #3 #1 OR #2
 #4 ('mental disorder' OR 'psychiatric diseases' OR 'psychiatric disease' OR 'psychiatric illness' OR 'psychiatric illnesses' OR 'psychiatric disorders' OR 'psychiatric disorder' OR 'psychiatric diagnosis' OR 'behavior disorders' OR 'severe mental disorder' OR 'severe mental disorders' OR 'anxiety disorder' OR anxiety OR 'anxiety neuroses' OR 'neurotic anxiety state' OR 'neurotic anxiety states' OR 'bipolar and related disorders' OR 'bipolar disorders' OR 'manic-depressive psychosis' OR 'manic depressive psychosis' OR 'bipolar affective psychosis' OR 'manic-depressive psychoses' OR mania OR manias OR 'manic state' OR 'manic states' OR 'bipolar depression' OR 'manic disorder') AND otr AND 'manic disorders' OR 'impulse control disorders' OR 'impulse-control disorders' OR 'intermittent explosive disorder' OR 'intermittent explosive disorders' OR kleptomania:ti,ab
 #5 'firesetting behaviors' OR pyromania OR pyromanias OR arson OR arsons OR gamblings OR 'pathological gamblings' OR 'pathological gambling' OR trichotillomanias OR 'dissociative disorder' OR 'dissociative reaction' OR 'dissociative reactions' OR 'dissociative hysteria' OR fugue OR dissociation OR 'multiple personality disorder' OR 'multiple personality disorders' OR 'multiple identity disorder' OR 'multiple identity disorders' OR 'multiple personalities' OR 'multiple personality' OR 'dual personality' OR 'elimination disorder' OR encopresis OR enuresis OR 'daytime wetting' OR 'daytime urinary incontinence' OR 'diurnal enuresis' OR 'mood disorder' OR 'affective disorders' OR 'affective disorder' OR 'cyclothymic disorders' OR 'cyclothymic personality' OR 'cyclothymic personalities' OR 'depressive disorders' OR 'depressive neuroses':ti,ab
 #6 'depressive neurosis' OR 'endogenous depression' OR 'endogenous depressions' OR 'depressive syndrome' OR 'depressive syndromes' OR 'neurotic depression' OR 'neurotic depressions' OR melancholia OR melancholias OR 'unipolar depression' OR 'unipolar depressions' OR 'postnatal depression' OR 'post-partum depression' OR 'post partum depression' OR 'postpartum depression' OR 'post-natal depression' OR 'post natal depression' OR 'major depressive disorders' OR 'major depressive disorder' OR 'involutional paraphrenia' OR 'involutional paraphrenias' OR 'involutional psychoses' OR 'involutional psychosis':ti,ab
 #7 'involutional depression' OR 'involutional melancholia' OR 'treatment-resistant depressive disorder' OR 'treatment-resistant depressive disorders' OR 'refractory depression' OR 'refractory depressions' OR 'therapy-resistant depression' OR 'therapy resistant depression' OR 'therapy-resistant depressions' OR 'treatment resistant depression' OR 'treatment resistant depressions' OR 'dysthymic disorders' OR 'dysthymia and chronic depression' OR 'premenstrual dysphoric syndrome' OR 'seasonal mood disorder':ti,ab
 #8 'seasonal mood disorders' OR 'seasonal affective disorders' OR 'neurocognitive disorder' OR 'nonpsychotic organic brain syndrome' OR 'traumatic psychoses' OR 'organic mental disorder' OR 'organic mental disorders' OR 'kandinsky syndrome' OR 'clerambault syndrome' OR amnesias OR 'amnesia-memory loss' OR 'amnesia memory loss' OR 'amnesia-memory losses' OR 'global amnesia' OR 'global amnesias' OR 'amnestic state' OR 'amnestic

states' OR 'tactile amnesia' OR 'tactile amnesias' OR 'temporary amnesia' OR 'temporary amnesias' OR 'dissociative amnesia' OR 'dissociative amnesias':ti,ab

#9 'hysterical amnesia' OR 'hysterical amnesias' OR 'alcoholic wernicke-korsakoff syndrome' OR 'alcoholic wernicke korsakoff syndrome' OR 'alcohol-induced korsakoff syndrome' OR 'alcohol induced korsakoff syndrome' OR 'anterograde amnesia' OR 'anterograde memory loss' OR 'anterograde memory losses' OR 'anterograde amnesia' OR 'post-ictal memory loss' OR 'post ictal memory loss' OR 'post-ictal memory losses' OR 'post-ictal amnesia' OR 'post-ictal amnesias' OR 'retrograde amnesia' OR 'retrograde memory loss' OR 'retrograde memory losses' OR 'pre-ictal memory loss':ti,ab

#10 'pre ictal memory loss' OR 'pre-ictal memory losses' OR 'pre-ictal amnesia' OR 'pre-ictal amnesias' OR 'transient global amnesia' OR amnesia OR amnesias OR overinclusion OR 'cognition disorders' OR 'cognitive dysfunctions' OR 'cognitive impairments' OR 'cognitive impairment' OR 'mild cognitive impairment' OR 'mild cognitive impairments' OR 'mild neurocognitive disorder' OR 'mild neurocognitive disorders' OR 'cognitive decline' OR 'cognitive declines' OR 'mental deterioration' OR 'mental deteriorations':ti,ab

#11 'huntington chorea' OR 'consciousness disorder' OR semiconsciousness OR 'subacute delirium' OR delirium OR dementia OR 'aids dementia complex' OR 'alzheimer disease' OR 'creutzfeldt-jakob syndrome' OR 'huntington disease' OR 'lewy body disease' OR 'acquired dyslexia' OR 'reading disabilities' OR 'acquired alexia' OR 'pure alexias' OR 'pure alexia' OR 'visual verbal agnosia' OR 'neurodevelopmental disorder' OR 'mental disorders diagnosed in childhood' OR 'child mental disorders' OR 'child mental disorder' OR 'attention deficit' OR 'disruptive behavior disorders':ti,ab

#12 'attention deficit disorder' OR 'attention deficit disorders' OR hyperactivity OR 'child behavior disorders' OR 'child behavior disorder' OR 'communication disorders' OR 'childhood-onset fluency disorder' OR 'social communication disorder' OR 'speech sound disorder' OR 'developmental disabilities' OR 'intellectual disability' OR 'learning disabilities' OR dyscalculia OR dyslexia OR 'specific learning disorder' OR 'motor skills disorders' OR mutism OR 'reactive attachment disorder':ti,ab

#13 'stereotypic movement disorder' OR 'tic disorders' OR 'tourette syndrome' OR 'personality disorder' OR 'avoidant personality disorder' OR 'avoidant personality disorders' OR 'inadequate personality' OR 'narcissistic personality disorder' OR narcissistic OR 'as if personality' OR 'impulse-ridden personality' OR 'impulse ridden personality' OR 'antisocial personality disorders' OR 'sociopathic personality' OR 'sociopathic personalities':ti,ab

#14 'psychopathic personality' OR 'psychopathic personalities' OR 'antisocial personality' OR 'antisocial personalities' OR 'dyssocial behavior' OR 'dyssocial behaviors' OR 'antisocial personality disorder' OR 'borderline personality disorder' OR 'compulsive personality disorder' OR 'dependent personality disorder' OR 'histrionic personality disorder' OR hysteria OR 'paranoid personality disorder':ti,ab

#15 'passive-aggressive personality disorder' OR 'schizoid personality disorder' OR 'schizotypal personality disorder' OR 'schizophrenia spectrum disorders' OR 'affective disorders' OR 'capgras syndrome' OR 'delusional parasitosis' OR 'morgellons disease' OR 'paranoid disorders' OR 'psychotic disorders' OR schizophrenia OR 'catatonic schizophrenia' OR 'disorganized schizophrenia':ti,ab

#16 'paranoid schizophrenia' OR 'shared paranoid disorder' OR 'sleep wake disorder' OR 'subwakefullness syndrome' OR 'subwakefullness syndromes' OR 'sleep disorders' OR 'sleep disorder' OR 'sleep-related neurogenic tachypnea' OR 'sleep related neurogenic tachypnea' OR 'sleep-related neurogenic tachypneas':ti,ab

#17 'long sleeper syndrome' OR 'long sleeper syndromes' OR 'short sleeper syndrome' OR 'short sleeper syndromes' OR 'syndrome, short sleeper' OR 'short sleep phenotype' OR 'short sleep phenotypes' OR dyssomnias OR parasomnias:ti,ab

#18 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 #3 OR #18

#20 'residential home'/exp/mj OR 'independent living'/exp/mj OR 'health care access'/exp/mj OR 'housing'/exp/mj

#21 'community living' OR 'living independent' OR accommodation* OR 'co residence' OR 'co residential' OR 'cluster centre*' OR 'cluster center*' OR 'supported living service' OR 'residential setting' OR 'respite care' OR 'residential respite' OR 'community housing' OR

'out-of-family living' OR 'residential arrangement' OR 'residential situations' OR 'living in the community' OR 'living alone' OR 'living arrangements' OR 'live independently' OR roommate OR 'supervised setting' OR 'residential placements' OR 'assisted living facility' OR 'community dwelling':ti,ab

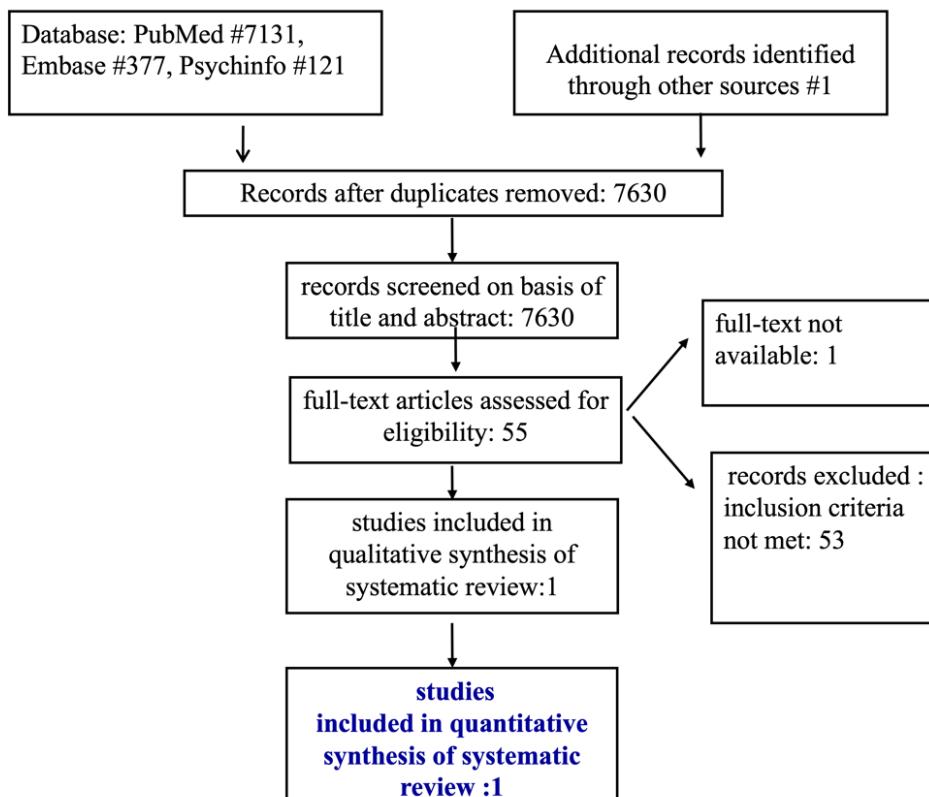
#22 #20 OR #21

#23 #19 AND #22

#24 #19 AND #22 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Processo di selezione degli studi e risultati

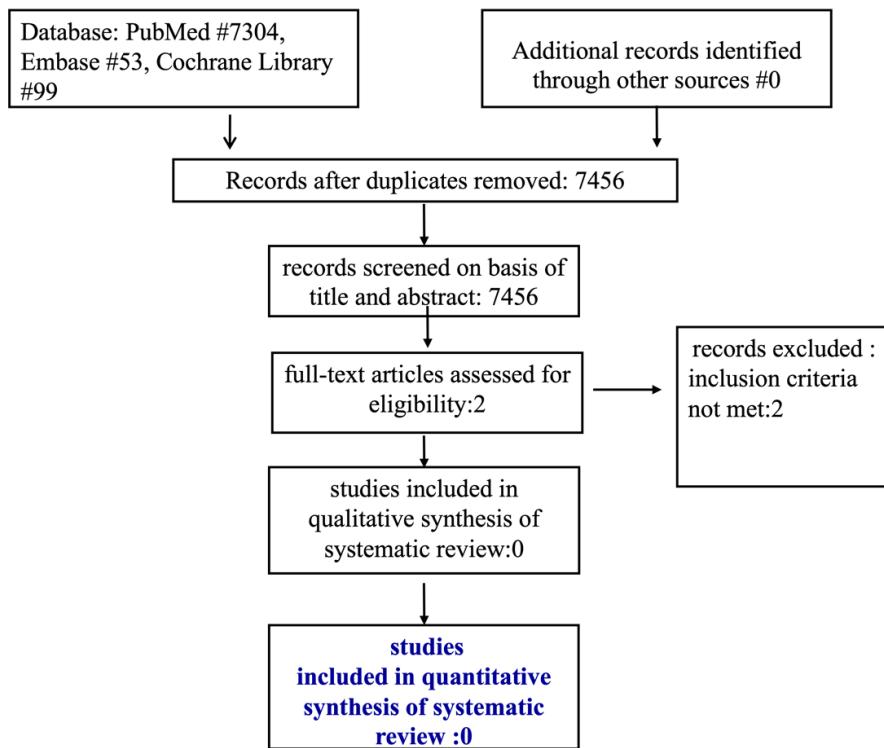
PRISMA flow-chart: Popolazione ASD



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD
- Intervento: residenze protette, comunità, strutture residenziali; 2) indipendenza o semi-indipendenza.
- Outcome: Qualità di vita per la persona con autismo; Autonomie personali / Indipendenza dalla famiglia; Abilità nella vita quotidiana; Qualità di vita per la famiglia; Inclusione sociale; Autodeterminazione / Autostima; competenze adattive; stress familiari / caregiver; Comportamenti problema; funzionamento generale; Realizzazione di sé
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato.

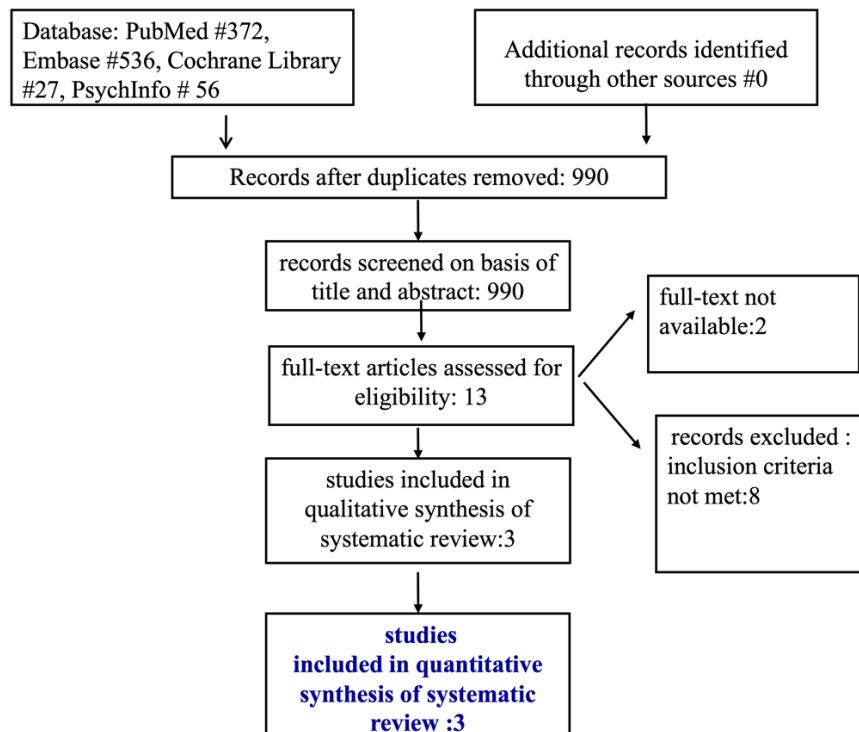
PRISMA flow-chart: Popolazione DI



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con DI
- Intervento: residenze protette, comunità, strutture residenziali; 2) indipendenza o semi-indipendenza.
- Outcome: Qualità di vita per la persona con autismo; Autonomie personali / Indipendenza dalla famiglia; Abilità nella vita quotidiana; Qualità di vita per la famiglia; Inclusione sociale; Autodeterminazione / Autostima; competenze adattive; stress familiari / caregiver; Comportamenti problema; funzionamento generale; Realizzazione di sé
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato.

PRISMA flow-chart: Popolazione con disturbi psichiatrici



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con disturbi psichiatrici
- Intervento: residenze protette, comunità, strutture residenziali; 2) indipendenza o semi-indipendenza.
- Outcome: Qualità di vita per la persona con autismo; Autonomie personali / Indipendenza dalla famiglia; Abilità nella vita quotidiana; Qualità di vita per la famiglia; Inclusione sociale; Autodeterminazione / Autostima; competenze adattive; stress familiari / caregiver; Comportamenti problema; funzionamento generale; Realizzazione di sé
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato.

Tabelle studi esclusi

| Popolazione ASD | |
|--|--|
| Referenza | Motivo di esclusione |
| Anderson, K. A., et al. (2016). "Postsecondary Expectations of High-School Students with Autism Spectrum Disorders." <i>Focus on Autism and Other Developmental Disabilities</i> 31(1): 16-26. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Anderson, K. A., et al. (2018). "Social-ecological correlates in adult autism outcome studies: A scoping review." <i>Pediatrics</i> 141: S306-S317 | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Anderson, K. A., et al. (2018). "Transition of individuals with autism to adulthood: A review of qualitative studies." <i>Pediatrics</i> 141: S318-S327. | Soluzioni abitative non analizzate. |
| Beauregard, F. et al. (2019). Views of adults with ASD of social participation. <i>Journal of intellectual disability research. Abstract.</i> 656. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Benderix, Y., et al. (2006). "Parents' experience of having a child with autism and learning disabilities living in a group home: A case study." <i>Autism</i> 10(6): 629-641. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Bennett, A. E., et al. (2018). "Autism Spectrum Disorder and Transition-Aged Youth." <i>Current Psychiatry Reports</i> 20(11). | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Billstedt, E., et al. (2005). "Autism after adolescence: Population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 35(3): 351-360. | Obiettivo dello studio non pertinente. Dato di prevalenza. |
| Bishop-Fitzpatrick, L., et al. (2016). "Characterizing Objective Quality of Life and Normative Outcomes in Adults with Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Latent Class Analysis." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 46(8): 2707-2719. | Non correla la soluzione abitativa con mental and physical health. |
| Bogte, H., et al. (2002). "Do high functioning autistic individuals treated in a residential setting differ in divided attention abilities from those treated in an out-patient setting?" <i>Int J Circumpolar Health</i> 61 Suppl 2: 15-21. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Carminati, G. G., et al. (2007). "Evaluating the effects of a structured program for adults with autism spectrum disorders and intellectual disabilities." <i>Research in Autism Spectrum Disorders</i> 1(3): 256-265. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Carminati, G. G., et al. (2007). "Evolution of adults with autism and profound intellectual disabilities living within a structured residential programme: A 21-month longitudinal study." <i>Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie</i> 158(5): 233-241. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Chamak, B. and B. Bonniau (2016). "Trajectories, Long-Term Outcomes and Family Experiences of 76 Adults with Autism Spectrum Disorder." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 46(3): 1084-1095. | Non valuta impatto soluzione abitativa su qualità della vita. |
| Chandroo, R., et al. (2018). "A systematic review of the involvement of students with autism spectrum disorder in the transition planning process: Need for voice and empowerment." <i>Research in Developmental Disabilities</i> 83: 8-17 | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Chaplin, E., et al. (2010). "Mental ill-health and care pathways in adults with intellectual disability across different residential types." <i>Research in Developmental Disabilities</i> 31(2): 458-463. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Dudley, K. M., et al. (2019). "Understanding Service Usage and Needs for Adults with ASD: The Importance of Living Situation." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 49(2): 556-568. | Esiti dello studio non pertinenti. |
| Farley, M., et al. (2018). "Mid-life social outcomes for a population-based sample of adults with ASD." <i>Autism Research</i> 11(1): 142-152. | Dati di prevalenza |
| Fox, R. A., et al. (2009). "A community-based accommodation program for adults with autism and mental retardation." <i>Education and Training in Developmental Disabilities</i> 44(1): 118-126. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Ghanouni P, Quirke S, Blok J, Casey A. Independent living in adults with autism spectrum disorder: Stakeholders' perspectives and experiences. <i>Res Dev Disabil.</i> 2021 Dec;119:104085. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Giarelli, E. and K. Fisher (2013). "Transition to community by adolescents with Asperger syndrome: Staying afloat in a sea change." <i>Disability and Health Journal</i> 6(3): 227-235. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Giarelli, E., et al. (2013). "Bridges and barriers to successful transitioning as perceived by adolescents and young adults with asperger syndrome." <i>Journal of Pediatric Nursing</i> 28(6): 563-574. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Grauerholz-Fisher, E., et al. (2019). "Direct assessment of quality of care in an applied behavior analysis center." <i>Behavioral Interventions</i> 34(4): 451-465. | Non tratta di soluzione abitativa. |

| | |
|--|---|
| Gray, K. M., et al. (2014). "Adult outcomes in autism: community inclusion and living skills." <i>J Autism Dev Disord</i> 44(12): 3006-3015. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Gray, K., et al. (2012). "The trajectory of psychopathology in adults with autism." <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> 56(7-8): 675. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Green, S. A. and A. S. Carter (2014). "Predictors and course of daily living skills development in toddlers with autism spectrum disorders." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 44(2): 256-263. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate |
| Griffith, G. M., et al. (2012). "'I just don't fit anywhere': support experiences and future support needs of individuals with Asperger syndrome in middle adulthood." <i>Autism</i> 16(5): 532-546 | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Haslam-Larmer L, Shum L, Chu CH, McGilton K, McArthur C, Flint AJ, Khan S, laboni A. Real-time location systems technology in the care of older adults with cognitive impairment living in residential care: A scoping review. <i>Front Psychiatry</i> . 2022 Nov 10;13:1038008 | No intervento di interesse |
| Hendricks, D. R. and P. Wehman (2009). "Transition from school to adulthood for youth with autism spectrum disorders: Review and recommendations." <i>Focus on Autism and Other Developmental Disabilities</i> 24(2): 77-88. | Disegno di studio non pertinente (sono state controllate le referenze degli studi inclusi nella revisione) |
| Henninger, N. A. and J. L. Taylor (2014). "Family perspectives on a successful transition to adulthood for individuals with disabilities." <i>Intellectual and Developmental Disabilities</i> 52(2): 98-111 | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate |
| Hong, E. R., et al. (2015). "An Evaluation of the Quality of Research on Evidence-Based Practices for Daily Living Skills for Individuals with Autism Spectrum Disorder." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 45(9): 2792-2815. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate |
| Hustyi, K. M., et al. (2015). "The Relationship Between Autistic Symptomatology and Independent Living Skills in Adolescents and Young Adults with Fragile X Syndrome." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 45(6): 1836-1844. | Obiettivo dello studio non pertinente. Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative su qualità della vita. |
| Jennes-Coussens, M., et al. (2006). "The quality of life of young men with Asperger syndrome: A brief report." <i>Autism</i> 10(4): 403-414. | Obiettivo dello studio non pertinente. Non valuta impatto delle soluzioni abitative sulla qualità della vita. |
| Jones, M. (2015). "Housing with support: the options for autistic adults." https://network.autism.org.uk/knowledge/policy-guidance/housing-support-options-autistic-adults | Disegno di studio non pertinente. |
| Kilincaslan, A., et al. (2019). "Daily living skills in children with autism spectrum disorder and intellectual disability: A comparative study from Turkey." <i>Research in Developmental Disabilities</i> 85: 187-196. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Kocas, S., et al. (2014). "Daily living skills and quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders." <i>Klinik Psikofarmakoloji Bulteni</i> 24: S190. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Krauss, M. W., et al. (2005). "Adults with autism living at home or in non-family settings: positive and negative aspects of residential status." <i>J Intellect Disabil Res</i> 49(Pt 2): 111-124. | No esito di interesse |
| Kurtz, A. (2017). A mixed methods study of the effects of family-centered transition planning on the quality of transition individualized education plans of youth with Autism Spectrum Disorders, University of New Hampshire | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Luce, S. C. et al. (1995). "Providing effective transitional programming to individuals with autism". <i>Behavioral disorders</i> 21(1): 36-52. | Soluzione abitativa non studiate. |
| Mandell, D. S. (2017). "A house is not a home: The great residential divide in autism care." <i>Autism</i> 21(7): 810-811. | Disegno di studio non pertinente. |
| Marcotte J, Grandisson M, Piquemal C, Boucher A, Rheault MÈ, Milot É. Supporting Independence at Home of People with Autism Spectrum Disorder: Literature Review. <i>Can J Occup Ther</i> . 2020 Apr;87(2):100-116 | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| McGill, P., et al. (2019). "Perspectives on the transition from residential education to adult support for young people with intellectual disabilities/autism." <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> 63(7): 766. | Soluzione abitativa non studiate. |
| Persson, B. (2000). "Brief Report: A Longitudinal Study of Quality of Life and Independence Among Adult Men with Autism". <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 30(1): 61-66. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitativa non studiate. |
| Pilling, N., et al. (2007). "Characteristics and experiences of children and young people with severe intellectual disabilities and challenging | Soluzione abitativa non studiate. |

| | |
|--|--|
| behaviour attending 52-week residential special schools." Journal of Intellectual Disability Research 51(3): 184-196. | |
| Riesen, T. (2010). Postschool residential alternatives. 2nd ed. J. McDonnell and M. L. Hardman, Sage Publications, Inc, Thousand Oaks, CA: 283-295, Chapter xxi, 393 Pages. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Scheeren AM, Howlin P, Bartels M, Krabbendam L, Begeer S. The importance of home: Satisfaction with accommodation, neighborhood, and life in adults with autism. Autism Res. 2022 Mar;15(3):519-530 | No esito di interesse |
| Schott W, Nonnemacher S, Shea L. Service Use and Unmet Needs Among Adults with Autism Awaiting Home- and Community-Based Medicaid Services. J Autism Dev Disord. 2021 Apr;51(4):1188-1200 | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Shimshoni, Y., et al. (2019). "Family accommodation in psychopathology: A synthesized review." Indian Journal of Psychiatry 61(7): S93-S103. | Soluzione abitative non studiate. |
| Solomon, W. G. and E. Greenbaum (2016). "Case Report on the Use of the Waldon Approach on an Adult with Severe to Moderate Intellectual Disability with Autistic Tendencies." Frontiers in public health 4: 50-50. | Soluzione abitative non studiate. |
| Song W, Nonnemacher SL, Miller KK, Anderson K, Shea LL. Living arrangements and satisfaction of current arrangement among autistic adults reported by autistic individuals or their caregivers. J Appl Res Intellect Disabil. 2022 Sep;35(5):1174-1185 | No esito di interesse |
| Song W, Salzer MS, Nonnemacher SL, Miller KK, Shea LL. Living arrangements and community participation among autistic adults: Exploring the possible influences of living alone or with others. Res Dev Disabil. 2022 May;124:104213 | No esito di interesse |
| Sullivan, R. C. (2005). Community-Integrated Residential Services for Adults with Autism: A Working Model (Based on a Mother's Odyssey). 3rd ed. F. R. Volkmar, R. Paul, A. Klin and D. Cohen, John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ: 1255-1264, Chapter xxv, 1317 Pages. | Full-text non disponibile. |
| Van Bourgondien, M. E. and S. Elgar (1990). "The relationship between existing residential services and the needs of autistic adults." J Autism Dev Disord 20(3): 299-308. | Obiettivo dello studio non pertinente. |
| Van Bourgondien, M. E. et al. (2003). "Effects of a Model Treatment Approach on Adults with Autism" Journal of Autism and Developmental Disorders 33(2):131-140. | Obiettivo dello studio non pertinente. Soluzione abitative non studiate |
| Vragović, R., et al. (2014). "Poticajno životno okruženje i podrška za odrasle osobe s poremećajem iz autističnog spektra." Socijalna Psihijatrija 42(4): 220-229. | Scritto in lingua slava |

| Popolazione con disabilità intellettiva | |
|---|--|
| Referenza | Motivo di esclusione |
| Hong, E. R., et al. (2017). "Functional living skills and adolescents and adults with autism spectrum disorder: A meta-analysis." Education and Training in Autism and Developmental Disabilities 52(3): 268-279. | Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse. |
| Vatne, S. and S. Bjørkly (2008). "Empirical evidence for using subjective quality of life as an outcome variable in clinical studies: A meta-analysis of correlates and predictors in persons with a major mental disorder living in the community." Clinical Psychology Review 28(5): 869-889. | Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse. |

| Popolazione con disturbi psichiatrici | |
|--|---|
| Referenza | Motivo di esclusione |
| Catty, J. S., et al. (2007). "Day centres for severe mental illness." Cochrane Database of Systematic Reviews (1). | Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse. |
| Friesinger., et al. (2019). "Studies regarding supported housing and the built environment for people with mental health problems: A mixed-methods literature review." Health and Place 57: 44-53 | Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse. |
| Hamelin, J. P., et al. (2011). "Meta-analysis of deinstitutionalization adaptive behaviour outcomes: research and clinical implications." Journal of intellectual & developmental disability 36(1): 61-72. | Descrizione narrativa degli studi e degli esiti, non offrono dati estraibili, è impossibile valutare qualità delle prove secondo i criteri GRADE |
| Kozma, A., et al. (2009). "Outcomes in different residential settings for people with intellectual disability: A systematic review." American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities 114(3): 193-222 | Descrizione narrativa degli studi e degli esiti, non offrono dati estraibili, è impossibile valutare qualità delle prove secondo i criteri GRADE. |

| | |
|---|---|
| Kunitoh, N. (2013). "From hospital to the community: the influence of deinstitutionalization on discharged long-stay psychiatric patients." <i>Psychiatry and clinical neurosciences</i> 67(6): 384-396. | Obiettivo dello studio non pertinente. Valuta l'effetto della deospedalizzazione di pazienti psichiatrici |
| Leff, H. S., et al. (2009). "One size fit all? What we can and can't learn from a meta-analysis of housing models for persons with mental illness." <i>Psychiatric Services</i> 60(4): 473-482. | Non valuta l'impatto delle diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse. |
| Richter, H. (2017). "Independent housing and support for people with severe mental illness: systematic review." <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> 136(3): 269-279. | Descrizione narrativa degli studi e degli esiti, non offrono dati estraibili, è impossibile valutare qualità delle prove secondo i criteri GRADE |
| Schepens, H. R. M. M., et al. (2019). "How to improve the quality of life of elderly people with intellectual disability: A systematic literature review of support strategies." <i>Journal of applied research in intellectual disabilities: JARID</i> 32(3): 483-521 | Descrizione narrativa degli studi e degli esiti, non offrono dati estraibili, è impossibile valutare qualità delle prove secondo i criteri GRADE. |
| Tinlin, C. (2019). "Features of successful community accommodation placements for people who use behaviours of concern." <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> 63(7): 692-692. | Disponibile solo l'abstract che non riporta dati utilizzabili. |
| Walker, R. and C. Hutchinson (2018). "Planning for the future among older parents of adult offspring with intellectual disability living at home and in the community: A systematic review of qualitative studies." <i>Journal of Intellectual and Developmental Disability</i> 43(4): 453-462. | Obiettivo dello studio non pertinente. Valuta percezioni, aspettative e bisogni dei genitori di partecipanti adulti con disabilità riguardo la pianificazione di future soluzioni abitative, dei figli con disabilità intellettuale. |

Evidence to Decision framework

| Negli adulti con ASD, si dovrebbe effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa? | |
|---|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD |
| INTERVENTO: | Effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa |
| CONFRONTO: | Non effettuare tale valutazione |
| ESITI PRINCIPALI: | Qualità della vita |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Servizio Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | Linee Guida sulla diagnosi e sul trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e nessun membro del panel è risultato non votante a seguito di un potenziale conflitto di interessi. |

| Problema Il problema è una priorità? | | |
|--|---|---------------------------|
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Molte PcASD continuano a vivere in famiglia anche nell'età adulta, a prescindere dalle loro necessità di supporto. Numerosi studi indicano che il 50-60% delle PcASD vivono in famiglia, approssimativamente il 30-35% vivono in comunità o strutture residenziali protette e solo una minoranza vive in maniera indipendente (Dudley <i>et al.</i>, 2019). Alcuni studi riportano che anche fra le PcASD con necessità di supporto (livello 1), coloro che vivono in condizione di indipendenza o semi-indipendenza variano fra il 16% e il 36% (Farley <i>et al.</i>, 2018). La scelta adeguata della soluzione abitativa è una componente essenziale che influenza sia il benessere e la Qualità di Vita delle PcASD, sia le loro possibilità di inserirsi nella vita comunitaria e relazionale (Hewitt <i>et al.</i>, 2017). Le PcASD possono avere particolari difficoltà ad adattarsi alle regole della vita in comunità necessariamente esistenti nelle strutture residenziali protette e alle attività di gruppo che vengono proposte a causa delle loro difficoltà a comunicare, a intessere relazioni sociali o per la presenza di comportamenti disadattivi; questo può comportare disagio emotivo, con tendenza a isolarsi, a manifestare comportamenti problematici, o esacerbare comportamenti ritualistici. Questi aspetti emotivi e comportamentali possono limitare significativamente la capacità di un individuo di</p> | |

| | <p>condurre attività quotidiane e partecipare alla vita sociale in modo soddisfacente, per cui si rende necessaria l'individuazione di soluzioni che siano adattate alle necessità del singolo (Van Bourgondien <i>et al.</i>, 1990). Le soluzioni abitative dovrebbero essere aderenti e attuatori dei diritti fondamentali richiamati anche dalla Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità per ciò che riguarda la piena ed effettiva partecipazione e inclusione nella società (art. 3), all'abilitazione (art. 26), alla vita indipendente (art. 19) al lavoro e occupazione (art. 27).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------|----------|----|----|----|----------------------------|----------|----|----|---|--------------|----------|----|---|----|---|
| Effetti desiderabili | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>Personne ASD</p> <p>Al termine del processo di selezione, è stato incluso uno studio (Billstedt <i>et al.</i>, 2011). Billstedt e coll. (2011) hanno somministrato una survey al termine di uno studio prospettico con un follow-up di 13-22 anni (media 17.8 anni, DS 3.6) dalla diagnosi di disturbo dello spettro autistico di una coorte di 120 individui seguiti dall'infanzia all'età adulta volto a valutare la qualità della vita. La coorte originale è composta da 120 persone (84 maschi) di cui 78 con diagnosi di ASD secondo il DSM e 52 con autismo atipico o sindrome simil autistica. I dati disponibili si riferiscono a 108 partecipanti allo studio. Tra le PcaSD, il 46% presentava disabilità intellettuale di grado moderato (QI< 50), il 33% disabilità intellettuale di grado lieve tra QI:50-70, il 15% aveva un QI ai limiti della norma, tra 71-85 e il 5% aveva un QI>85. Tra le persone con autismo atipico il 48% aveva disabilità intellettuale di grado moderato (QI< 50), il 38% disabilità intellettuale di grado lieve (QI:50-70) e il 14% QI ai limiti della norma o nella norma (QI 71-85 e un QI>85). Le persone disponibili alla valutazione di follow-up erano 104. Lo studio valuta la Qualità di Vita in funzione di diversi parametri, fra cui la soluzione abitativa. Lo strumento utilizzato è una scala a 5 punti (1=molto buona, 5 molto bassa) sviluppata dai ricercatori. La tabella che segue riassume le risposte dei partecipanti.</p> <p>Tabella. Risposte dei partecipanti sulla valutazione della Qualità di Vita e Soluzione abitativa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Soluzioni abitative</th><th>n soggetti (%)</th><th>Qol buona/molto buona (% soggetti)</th><th>Qol media (% soggetti)</th><th>Qol bassa/molto bassa (% soggetti)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>con i genitori</td><td>41 (39%)</td><td>55</td><td>30</td><td>15</td></tr> <tr> <td>Casa famiglia (group home)</td><td>53 (49%)</td><td>65</td><td>27</td><td>8</td></tr> <tr> <td>indipendente</td><td>13 (12%)</td><td>75</td><td>8</td><td>17</td></tr> </tbody> </table> <p>Lo studio conduce un'analisi di regressione logistica per verificare quali variabili influenzano in modo significativo la qualità della vita. Le</p> | Soluzioni abitative | n soggetti (%) | Qol buona/molto buona (% soggetti) | Qol media (% soggetti) | Qol bassa/molto bassa (% soggetti) | con i genitori | 41 (39%) | 55 | 30 | 15 | Casa famiglia (group home) | 53 (49%) | 65 | 27 | 8 | indipendente | 13 (12%) | 75 | 8 | 17 | <p>Le SMD non erano completamente rappresentative e il panel, alla luce di queste prove indirette, ha ritenuto che l'effetto sia moderato nonostante il valore di SMD è da considerarsi grande.</p> |
| Soluzioni abitative | n soggetti (%) | Qol buona/molto buona (% soggetti) | Qol media (% soggetti) | Qol bassa/molto bassa (% soggetti) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| con i genitori | 41 (39%) | 55 | 30 | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Casa famiglia (group home) | 53 (49%) | 65 | 27 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| indipendente | 13 (12%) | 75 | 8 | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | <p>variabili considerate sono, attività ricreative (si/no), QI (<50, >50), soluzioni abitative (con i genitori, casa-famiglia (group home), indipendente), attività occupazionali (nessuna attività, scuola, attività in centri per individui con disabilità intellettive, lavoro regolare). All’analisi di regressione logistica solo le attività ricreative regolari sono risultate predittive della Qualità di Vita (OR = 3.22, 95% CI 1.22–8.49, p = .01).</p> <p>Personne con disabilità intellettiva</p> <p>Al termine del processo di selezione, due revisioni sono state giudicate potenzialmente eleggibili. Entrambe sono state escluse: nessuna valutava l’impatto di diverse soluzioni abitative sugli esiti di interesse (Hong <i>et al.</i>, 2016; Vatne <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>Personne con disturbi psichiatrici</p> <p>Al termine del processo di selezione sono state quindi incluse un totale di 3 revisioni sistematiche della letteratura (McCarron <i>et al.</i>, 2019; Chilvers <i>et al.</i>, 2006; Watson <i>et al.</i>, 2019), di cui una include studi di campioni di persone con DI. McCarron e coll. (2019) valuta l’effetto della de-istituzionalizzazione sulla Qualità di Vita di adulti con disabilità intellettiva. Lo studio effettua una ricerca bibliografica consultando le banche dati MEDLINE, PsycINFO, CENTRAL, CINAHL, EconLit, Embase e Scopus fino a settembre 2017. La revisione include 13 studi, 8 definiti come studi quantitativi, tre qualitativi, due definiti “con disegno misto” e un case report. 6 studi sono stati condotti in Australia, 4 in UK, 2 in Irlanda e uno in Nuova Zelanda. Gli strumenti utilizzati per valutare la Qualità di Vita erano: Life Experiences Checklist (LEC) in 3 studi, Life Circumstances Questionnaire in 3 studi, QoL Questionnaire in 2 studi, altre scale in 5 studi. La qualità metodologica è stata valutata con la CASP check list (http://www.casp-uk.net/casp-tools-checklists). 12/13 studi inclusi hanno individuato e aggiustato per i fattori di confondimento importanti. Nessuno studio ha misurato l’esposizione o l’esito in modo inaccurato. 5 studi con un disegno pre-post sono stati inclusi nella meta-analisi che valuta la Qualità di Vita delle persone che passano da un qualunque tipo di istituzionalizzazione a qualunque tipo di ambiente comunitario.</p> <p>Una revisione Cochrane (Chilvers <i>et al.</i>, 2006) include studi randomizzati e quasi randomizzati che valutano l’efficacia del “Supported housing”, soluzioni abitative in cui gruppi di pazienti vivono in appartamenti in cui il personale di assistenza è stabilmente nell’appartamento durante le ore lavorative per garantire supporto individuale o di gruppo. Il supporto può consistere in attività di</p> |
|--|--|

| | <p>counselling, supporto emozionale, informazioni, istruzioni e assistenza pratica. Il supported housing è confrontato con lo standard care. La revisione non individua nessuno studio che risponda ai criteri di inclusione. Nella tabella che segue viene riportata la sintesi dei risultati.</p> <p>Tabella. Sintesi dei risultati sul “Supported housing”</p> | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|---|---------------------------------|---|----------------------------------|------------------|--|--|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>sintesi dei risultati</th><th>studi che contribuiscono ai risultati</th><th>valutazione CERQual confidenza nell'evidenza</th><th>giustificazioni valutazione</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>vivere nelle “supported housing” conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un’identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della solitudine percepita; vengono apprezzati l’opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità.</td><td>17 studi con 433 soggetti adulti</td><td>confidenza bassa</td><td>Moderata preoccupazione (riguardo le limitazioni metodologiche. Minime preoccupazioni riguardo la coerenza (non considerati adeguatamente alcune difficoltà legate alla soluzione della privacy nelle supported housing). Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (soggetti non ASD con disturbi psichiatrici).</td></tr> </tbody> </table> | sintesi dei risultati | studi che contribuiscono ai risultati | valutazione CERQual confidenza nell'evidenza | giustificazioni valutazione | vivere nelle “supported housing” conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un’identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della solitudine percepita; vengono apprezzati l’opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità. | 17 studi con 433 soggetti adulti | confidenza bassa | Moderata preoccupazione (riguardo le limitazioni metodologiche. Minime preoccupazioni riguardo la coerenza (non considerati adeguatamente alcune difficoltà legate alla soluzione della privacy nelle supported housing). Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (soggetti non ASD con disturbi psichiatrici). | |
| sintesi dei risultati | studi che contribuiscono ai risultati | valutazione CERQual confidenza nell'evidenza | giustificazioni valutazione | | | | | | | |
| vivere nelle “supported housing” conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un’identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della solitudine percepita; vengono apprezzati l’opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità. | 17 studi con 433 soggetti adulti | confidenza bassa | Moderata preoccupazione (riguardo le limitazioni metodologiche. Minime preoccupazioni riguardo la coerenza (non considerati adeguatamente alcune difficoltà legate alla soluzione della privacy nelle supported housing). Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (soggetti non ASD con disturbi psichiatrici). | | | | | | | |
| <p>Una revisione di studi qualitativi (Watson <i>et al.</i>, 2019) valuta l’esperienza degli individui con disturbi psichiatrici che vivono nelle “supported housing”. Lo studio effettua una ricerca bibliografica sulle banche dati CINAHL, PsycINFO, Medline fino a dicembre 2016. Include 17 studi, con un totale di 433 adulti, 8 condotti in Canada, 7 in America, 1 in Australia e 1 in Svezia. Tutti gli studi utilizzano le interviste come metodo per acquisire le informazioni. La valutazione della qualità metodologica è stata effettuata utilizzando l’approccio proposto da Kramer, Olsen, Mermelstein, Balcells, and Liljenquists’ (2012). I risultati della revisione evidenziano che: vivere nelle “supported housing” conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un’identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della solitudine; vengono apprezzati l’opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità. La tabella che segue riassume i risultati degli studi qualitativi.</p> <p>Tabella. Sintesi studi qualitativi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sintesi dei risultati</th><th>Studi che contribuiscono ai risultati</th><th>Valutazione Qualità delle prove</th><th>Giustificazioni valutazione</th></tr> </thead> </table> | | | Sintesi dei risultati | Studi che contribuiscono ai risultati | Valutazione Qualità delle prove | Giustificazioni valutazione | | | | |
| Sintesi dei risultati | Studi che contribuiscono ai risultati | Valutazione Qualità delle prove | Giustificazioni valutazione | | | | | | | |

| | | | | |
|--|--|-----------------|---|--|
| | <p>gli effetti positivi della deistituzionalizzazione: segnalati dai partecipanti come aspetti che hanno avuto un impatto positivo sulla Qualità di Vita sono stati: aumento della privacy, meno rumore, più spazi a disposizione, aumento dell'indipendenza e del senso di "libertà", aumento dei contatti con i familiari, maggiore integrazione nella vita familiare</p> <p>1) 24 persone con DI moderata o profonda, età media 51 anni. Spostati da istituzione a supported housing 2) 8 persone con DI severa, età media 37 anni. Spostati da istituzione a supported housing 3) 54 persone con disturbi psichiatrici, età media 54 anni. Spostati da ospedale psichiatrico a supported housing 4) 7 persone con DI, età non riportata. Spostati da istituzione a supported housing</p> | <p>moderata</p> | <p>Minime limitazioni metodologiche, minime preoccupazioni riguardo la coerenza. Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (partecipanti non ASD con disabilità intellettiva o disturbi psichiatrici), moderata preoccupazione riguardo la adeguatezza (4 studi con 93 partecipanti)</p> | |
| <p>In conclusione, sono stati inclusi: uno studio sulla popolazione ASD (Billstedt <i>et al.</i>, 2011), 1 revisione sistematica su popolazione con disabilità intellettiva (McCarron <i>et al.</i>, 2019), 2 revisioni sistematiche sulla popolazione con disturbi psichiatrici (Chilvers <i>et al.</i>, 2006; Watson <i>et al.</i>, 2019).</p> | | | | |
| <p>Effetti indesiderabili</p> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p> | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | |

| | | |
|---|---|--|
| <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | Non sono stati prioritizzati effetti indesiderabili. | |
| Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza? | | |
| GIUDIZI | | |
| <input type="radio"/> RICERCA DELLE PROVE | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | La fiducia nelle prove è stata giudicata molto bassa per disegno di studio (osservazionali pre-post), incoerenza, indirectness, imprecisione. | |
| Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? | | |
| GIUDIZI | | |
| <input type="radio"/> RICERCA DELLE PROVE | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità | Per la presente dimensione sono stati valutati in full text 12 studi. Quattro studi sono stati esclusi perché non c'erano dati sull'intervento di interesse (Cheak-Zamora <i>et al.</i> , 2015; Diallo <i>et al.</i> , 2018; Giarelli <i>et al.</i> , 2013; Nicolaidis <i>et al.</i> , 2011), uno studio era una revisione narrativa (Jones <i>et al.</i> , 2015), due studi consideravano una popolazione di bambini (Volkmar <i>et al.</i> , 2015; Zuckerman <i>et al.</i> , 2015), cinque studi che non valutavano i valori e le preferenze dell'intervento (Bigby <i>et al.</i> , 2018; Pellicano <i>et al.</i> , 2014; Southby <i>et al.</i> , 2017; Gray <i>et al.</i> , 2014; Hewitt <i>et al.</i> , 2017). Sono state, inoltre, ricercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Billstedt <i>et al.</i> , 2011; McCarron <i>et al.</i> , 2019; Chilvers <i>et al.</i> , 2006; Watson <i>et al.</i> , 2019). Nessuno studio riportava informazioni pertinenti all'argomento. | Il giudizio è stato formulato attraverso una procedura di voto: Importante incertezza o variabilità=0 Probabilmente importante incertezza o variabilità=0 Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità=11 Nessuna importante incertezza o variabilità=3 Astenuti=3 |
| Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | | |
| <input type="radio"/> RICERCA DELLE PROVE | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>In riferimento agli studi quantitativi inclusi, la deistituzionalizzazione sembra aumentare la Qualità di Vita, tuttavia, la fiducia nelle prove è molto bassa.</p> <p>Dagli studi qualitativi emerge che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gli effetti positivi della deistituzionalizzazione: segnalati dai partecipanti come aspetti che hanno avuto un impatto positivo sulla Qualità di Vita sono stati: aumento della privacy, meno rumore, più spazi a disposizione, aumento dell'indipendenza e del senso di "libertà", aumento dei contatti con i familiari, maggiore integrazione nella vita familiare. La fiducia nelle prove è moderata. - vivere nelle "supported housing" conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un'identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della solitudine percepita; vengono apprezzati l'opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità ma la fiducia nelle prove è bassa. | |
|---|---|--|

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>La strategia di ricerca ha identificato uno studio in full-text (Bigby <i>et al.</i>, 2018). Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia sicurezza (Billstedt <i>et al.</i>, 2011; McCarron <i>et al.</i>, 2019; Chilvers <i>et al.</i>, 2006; Watson <i>et al.</i>, 2019).</p> <p>Nessuno studio riportava informazioni pertinenti all'argomento.</p> <p>Un'indagine conoscitiva condotta in Australia ha raccolto dati di costo e di QoL in 31 pazienti con DI in una residenza assistita, di cui 3 con ASD, confrontandoli con 29 pazienti in casa-famiglia corrispondenti per caratteristiche chiave (non meglio precise nello studio) (Bigby <i>et al.</i>, 2018). Non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di QoL, sebbene gli Autori abbiano indicato che alcuni fattori, – pazienti più giovani, autismo, buone condizioni di salute, il miglior sostegno familiare e la partecipazione ad attività strutturate, – potessero essere predittivi di un miglior esito in residenza assistita, il cui costo medio annuale era di circa AU\$ 28.196 (circa €19.700 al cambio 2016), variando da AU\$ 11.068 a AU\$ 38.985.</p> | <p>Il panel ha individuato ampia variabilità nelle risorse necessarie a seconda del territorio in cui verrebbe implementato l'intervento e il grado (e tipo) di supporto richiesto dalla persona.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Uno studio condotto negli UK ha valutato i costi medi nazionali, includendo la perdita di produttività, relativi agli adulti con ASD e riferiti al 2005-2006. I costi stimati relativi a soluzioni abitative erano sostanzialmente sovrapponibili alla casa-famiglia, sia in presenza (rispettivamente £87.652 vs. £88.937; -1,4%) che in assenza (£84.703 vs. £87.299; -3,0%) di disabilità intellettuale (Knapp <i>et al.</i>, 2009). Questa analisi di costo potrebbe essere presa in considerazione a fini indicativi, suggerendo che non ci si debba attendere differenze macroscopiche di costo fra residenza assistita e casa-famiglia.</p> <p>Conclusioni</p> <p>In considerazione del mancato reperimento di analisi economiche sulle soluzioni abitative, non è possibile rispondere al quesito secondo una prospettiva di economia sanitaria.</p> | |
|--|--|--|

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>I limiti dell'analisi condotta in Australia (Bigby <i>et al.</i>, 2018) sono evidenti: non si tratta di una analisi economica comparativa propriamente detta, la numerosità dei pazienti è limitata e relativa a uno stato dell'Australia, realtà difficilmente assimilabile a quella del SSN italiano.</p> | |

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso | <p>La strategia di ricerca la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia sicurezza (Billstedt <i>et al.</i>, 2011; McCarron <i>et al.</i>, 2019; Chilvers <i>et al.</i>, 2006; Watson <i>et al.</i>, 2019). Nessuno studio di costo-efficacia relativo a percorsi o soluzioni abitativi è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> | |

| Equità | | |
|--|---|---|
| Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>La strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia sicurezza (Billstedt et al., 2011; McCarron et al., 2019; Chilvers et al., 2006; Watson et al., 2019).</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> | <p>I membri del panel esprimono la preoccupazione che non tutte le PcASD possano attualmente beneficiare dell'intervento e quindi potrebbero esserci problemi riguardo all'equità. Tuttavia, concordano che se ci fosse una corretta implementazione dell'intervento, l'equità sarebbe possibile.</p> <p>Il panel concorda di andare al voto per esprimere il giudizio:</p> <p>Riduce l'equità=1 Probabilmente riduce l'equità=0 Probabilmente nessun impatto sull'equità=0 Probabilmente migliora l'equità=14 Migliora l'equità=1 Varia=0 Non so=0 Astenuto=1</p> |
| Accettabilità | | |
| L'intervento è accettabile per i principali stakeholder? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text 23 studi. Sono stati esclusi 22 studi: 1 studio considerava una popolazione di bambini e adolescenti (Zuckerman et al., 2015), 7 studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Bigby et al., 2018; Davidson et al., 2010; Gray et al., 2014; Herrema et al., 2017; Nicolaïdisi et al., 2015; Pellicano et al. 2014; Kirby et al., 2016), 4 studi erano revisioni narrative (Cavanagh et al., 2014; Doenyas et al., 2016; Graff et al., 2017;</p> | <p>Il panel evidenzia come l'accettabilità dell'intervento è strettamente correlata a quanto le soluzioni abitative riescano a personalizzare ed individualizzare</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Rotatori <i>et al.</i>, 2012), 10 studi non consideravano dati di interesse (Brugha <i>et al.</i>, 2011; Diallo <i>et al.</i>, 2018; Gotham <i>et al.</i>, 2015; Koffer <i>et al.</i>, 2018; Mason <i>et al.</i>, 2019; Robertson <i>et al.</i>, 2001; Roth <i>et al.</i>, 1983; Sarrett <i>et al.</i>, 2018). È stato incluso uno studio (Hewitt <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Nello studio di Hewitt e collaboratori (Hewitt <i>et al.</i>, 2017) sono state esaminate le caratteristiche demografiche e le condizioni di vita di un campione di 11.947 adulti utenti di servizi per disabilità intellettive e dello sviluppo (IDD), provenienti da 25 stati degli Stati Uniti. I dati sono stati raccolti utilizzando l'NCI Adult Consumer Survey (NCI-ACS) versione 2012-2013.</p> <p>Il campione includeva 1.459 persone con ASD (12,2%) e, con un'età media di 42,35 anni (SE = 0,53) le persone con diagnosi di ASD erano significativamente più giovani rispetto agli altri membri del campione (M = 43,56, SE = 0,52).</p> <p>La componente maschile con diagnosi di ASD risultava essere significativamente più alta rispetto alla componente femminile.</p> <p>Il principale risultato dello studio riguarda il luogo di residenza. È emerso che il 46,1% delle PcASD vive nella propria casa di famiglia, il 4,0% vive nelle istituzioni, e solo l'8,4% vive da solo.</p> <p>Lo studio ha anche riscontrato che le PcASD che vivono nella casa di famiglia hanno una età inferiore ai 30 anni. Poiché questi giovani invecchieranno insieme ai familiari / caregiver, è atteso un aumento nel tempo del bisogno di collocamento fuori casa.</p> <p>Segregazione delle persone con disabilità nei servizi residenziali</p> <p>Inoltre, sono stati valutati i risultati ottenuti nella Conferenza di Consenso "Disabilità: riconoscere la segregazione" suggeriti da un membro del Panel. Questa conferenza, promossa dalla Federazione Italiana Superamento Handicap (FISH) (FISH, 2017), aveva come obiettivo l'esame e la validazione di un documento finale con definizioni e prove relative al concetto di segregazione delle persone con disabilità nei servizi residenziali. Il percorso di ricerca ha seguito diverse linee di lavoro: la ricerca di carattere bibliografico, la raccolta di dati disponibili sul fenomeno, l'analisi delle normative e infine, attraverso 15 Focus group, la raccolta di informazioni e punti di vista da parte di un campione di 187 portatori di interesse. Al termine di questo percorso di ricerca, hanno concluso che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la segregazione rappresenta uno dei rischi ordinari di violazione dei diritti umani di cui possono essere vittime le persone con disabilità: teorie e pratiche ancora oggi in vigore descrivono | <p>la permanenza della PcASD.</p> <p>Alcuni membri del panel hanno ritenuto che non ci siano preoccupazioni sull'accettabilità se la soluzione abitativa è implementata tenendo conto dei bisogni del singolo.</p> <p>Il panel concorda di andare al voto per esprimere il giudizio:</p> <p>No=0</p> <p>Probabilmente no=0</p> <p>Probabilmente si=8</p> <p>Si=9</p> <p>Varia=0</p> <p>Non so=0</p> |
|--|---|---|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>infatti come vantaggiosi per le stesse persone con disabilità trattamenti differenziati e separati, anche senza particolari giustificazioni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - gran parte delle persone con disabilità che richiedono un forte sostegno vivono assistiti dai propri familiari: una parte significativa delle attuali misure di politica sociale si prefigge lo scopo di “ritardare l’istituzionalizzazione delle persone con disabilità” e di “favorire il loro mantenimento a domicilio”, intendo spesso per domicilio la propria famiglia di origine; - i servizi residenziali rappresentano la risposta maggiormente diffusa e capillare al diritto all’abitare delle persone con disabilità in Italia e la modalità ordinaria attraverso cui la Repubblica Italiana dà attuazione all’articolo 38 della Costituzione; - questi servizi non sono oggi l’unica risposta esistente, ma rappresentano l’offerta più diffusa e disponibile per le persone che richiedono forte sostegno e, in particolare per le persone con disabilità intellettuale, relazionale e mentale - i servizi residenziali, cui viene richiesto di effettuare una presa in carico “totale” della persona, corrono un elevato rischio di creare situazioni di segregazione per le persone con disabilità che le abitano. <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia sicurezza (Billstedt et al., 2011; McCarron et al., 2019; Chilvers et al., 2006; Watson et al., 2019). Nessuno studio riportava informazioni utili sull’argomento.</p> | |
|--|---|--|

Fattibilità

È fattibile l’implementazione dell’intervento?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text 21 studi. Sono stati esclusi 21 studi: 1 studio considerava una popolazione di bambini e adolescenti (Zuckerman et al., 2015), 8 studi non valutavano l’fattibilità dell’intervento (Bigby et al., 2018; Davidson et al., 2010; Gray et al., 2014; Herrema et al., 2017; Nicolaidis et al., 2015; Pellicano et al. 2014; Kirby et al., 2016; Sheth et al., 2019), 4 studi erano revisioni narrative (Cavanagh et al., 2014; Doenyas et al., 2016; Graff et al., 2017; Rotatori et al., 2012), 9 studi non consideravano dati sul nostro intervento di interesse (Brugha et al., 2011; Diallo et al., 2018; Gotham et al., 2015; Koffer et al., 2018; Mason et al., 2019; Robertson et al., 2001; Roth et al., 1983; Sarrett et al., 2018; Southby et al., 2017).</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia sicurezza</p> | <p>Il panel osserva rilevanti differenze nel territorio italiano e che la popolazione di riferimento (PcASD) è ampiamente eterogenea.</p> <p>Il panel concorda di andare al voto per esprimere il giudizio:</p> <p>No=0</p> <p>Probabilmente no=0</p> <p>Probabilmente si=10</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | (Billstedt et al., 2011; McCarron et al., 2019; Chilvers et al., 2006; Watson et al., 2019). | Si=0 Varia=6 Non so=0 Astenuto=1 |
|--|--|---|

Riassunto dei giudizi

| | GIUDIZI | | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|--|-----------------------------|----------------|------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variano | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variano | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi molto elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| EQUITA' | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so |

| | GIUDIZI | | | | | | |
|---------------|---------|------------------|-------------------------|-----------|--|-------|--------|
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |

Tipi di raccomandazione

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/> |
|--|---|---|--|---|

Summary of Findings

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | No dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|--|--|---|---|---|---|
| | Rischio con non effettuare la valutazione | Rischio con effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa | | | | |
| Qualità della vita valutata con: varie scale follow up: medio <1 anni | La media Qualità di Vita era 0 SD | SMD 2.03 SD maggiore (1.21 maggiore a 2.85 maggiore) | - | 492 (5 studi osservazionali) ¹ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | Effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa potrebbe migliorare la qualità della vita, ma la fiducia nelle prove è molto incerta |
| Qualità della vita valutata con: varie scale follow up: medio >1 anni | La media Qualità di Vita era 0 SD | SMD 2.31 SD maggiore (0.57 maggiore a 4.05 maggiore) | - | 320 (3 studi osservazionali) ¹ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d} | Effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa potrebbe migliorare la qualità della vita, ma la fiducia nelle prove è molto incerta |
| Qualità di Vita follow up: medio 13-22 anni | Analisi di regressione logistica per verificare quali variabili influenzano in modo significativo la qualità della vita. Variabili considerate: attività ricreative (sì/no), QI (<50, >50), soluzioni abitative (con i genitori, casa famiglia (group home), indipendente), attività occupazionali | - | (1 studio osservazionale) ² | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{c,e} | Effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa potrebbe non avere effetto sul miglioramento della qualità della | |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | No dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|-------|---|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| | Rischio con non effettuare la valutazione | Rischio con effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa | | | | |
| | (nessuna attività, scuola, attività in centri per persone con disabilità intellettive, lavoro regolare). All'analisi di regressione logistica solo le attività ricreative regolari sono risultate predittive della Qualità di Vita (OR = 3.22, 95% CI 1.22–8.49, p = .01) | | | | | vita, ma la fiducia nelle prove è molto incerta |

Spiegazioni

- a. I^2 : 91%
- b. Partecipanti con disabilità intellettiva
- c. meno di 400 partecipanti
- d. I^2 : 96%
- e. non applicabile

Bibliografia

1. McCarron M, Lombard-Vance R, Murphy E, May P, Webb N, Sheaf G, McCallion P, Stancliffe R, Normand C, Smith V, O'Donovan MA. Effect of deinstitutionalisation on quality of life for adults with intellectual disabilities: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 Apr 25;9(4):e025735. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025735. PMID: 31028039; PMCID: PMC6502057.
2. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood: a population-based study. *Autism*. 2011 Jan;15(1):7-20. doi: 10.1177/1362361309346066. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20923888.

Tabella Grade

Autore/i: Silvia Minozzi, Michela Cinquini, Marien Gonzalez Lorenzo

Data: 17/02/2023

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbe effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa?

Setting: AMBULATORIALE E OSPEDALIERO

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|--|-------------------------------|-------------------|-------------------|---------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa | non effettuare la valutazione | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Qualità di Vita (follow up: medio <1 anno; valutato con: varie scale)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------------------------|---------|
| 5 ¹ | studi osservazionali | non importanti | grave ^a | grave ^b | grave ^c | nessuno | 246 | 246 | - | SMD 2.03 SD maggiore (1.21 maggiore a 2.85 maggiore) | ⊕ ○ ○ MOL TO BASS A | CRITICA |
|----------------|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------------------------|---------|

Qualità di Vita (follow up: medio >1 anni; valutato con: varie scale)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------------------------|---------|
| 3 ¹ | studi osservazionali | non importanti | grave ^d | grave ^b | grave ^c | nessuno | 160 | 160 | - | SMD 2.31 SD maggiore (0.57 maggiore a 4.05 maggiore) | ⊕ ○ ○ MOL TO BASS A | CRITICA |
|----------------|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------------------------|---------|

Qualità di Vita (follow up: medio 13-22 anni)

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|--|-------------------------------|----------------------------|-------------------|---------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa | non effettuare la valutazione | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 ² | studi osservazionali | non importante | non importante ^e | non importante | grave ^c | nessuno | Analisi di regressione logistica per verificare quali variabili influenzano in modo significativo la qualità della vita. Variabili considerate: attività ricreative (si/no), QI (<50, >50), soluzioni abitative (con i genitori, casa famiglia (group home), indipendente), attività occupazionali (nessuna attività, scuola, attività in centri per individui con disabilità intellettive, lavoro regolare). All'analisi di regressione logistica solo le attività ricreative regolari sono risultate predittive della Qualità di Vita (OR = 3.22, 95% CI 1.22–8.49, p = .01) | | ⊕ ○ ○ MOLTO BASSA | CRITICA | | |

Spiegazioni

- a) I2: 91%
 - b) persone con disabilità intellettiva
 - c) meno di 400 persone
 - d) I2: 96%
 - e) non applicabile

Bibliografia

1. McCarron M, Lombard-Vance R, Murphy E, May P, Webb N, Sheaf G, McCallion P, Stancliffe R, Normand C, Smith V, O'Donovan MA. Effect of deinstitutionalisation on quality of life for adults with intellectual disabilities: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 Apr 25;9(4):e025735. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025735. PMID: 31028039; PMCID: PMC6502057.
 2. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood: a population-based study. *Autism*. 2011 Jan;15(1):7-20. doi: 10.1177/1362361309346066. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20923888.

Sintesi e valutazione della qualità delle prove

| (Mc Carron 2019) Impatto sulla qualità della vista della deistituzionalizzazione di persone con disabilità intellettiva | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|---------------------------------|--|
| Sintesi dei risultati | Studi che contribuiscono ai risultati | Limitazioni Metodologiche | Coerenza | Adeguatezza | Rilevanza | Valutazione Qualità delle Prove | Giustificazioni Valutazione |
| gli effetti positivi della deistituzionalizzazione: segnalati dai partecipanti come aspetti che hanno avuto un impatto positivo sulla Qualità di Vita sono stati: aumento della privacy, meno rumore, più spazi a disposizione, aumento dell'indipendenza e del senso di "libertà", aumento dei contatti con i familiari maggiore integrazione nella vita familiare | 1. 24 partecipanti con disabilità intellettiva moderata o profonda, età media 51 anni. Spostati da istituzione a casa famiglia 2. 8 partecipanti con disabilità intellettiva severa, età media 37 anni. Spostati da istituzione a casa famiglia 3. 54 partecipanti con disturbi psichiatrici, età media 54 anni. Spostati da ospedale psichiatrico a casa famiglia 4. 7 partecipanti con disabilità intellettiva, età non riportata. Spostati da istituzione a casa famiglia | minima preoccupazione (punteggio 10/11 alla scala CASP) | minima preoccupazione (la sintesi riflette adeguatamente quanto riportato negli studi primari) | moderata preoccupazione (Quattro studi con circa 90 partecipanti; le informazioni fornite sono dettagliate) | seria preoccupazione (prova indiretta: i partecipanti inclusi non sono PcASD, ma con disabilità intellettiva moderata o seria o con disturbi psichiatrici) | confidenza moderata | Minime limitazioni metodologiche, minime preoccupazioni riguardo la coerenza. Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (partecipanti non ASD con disabilità intellettiva o disturbi psichiatrici), moderata preoccupazione riguardo la adeguatezza (4 studi con 93 partecipanti) |

| (Watson 2017) Esperienza dei partecipanti con disturbi psichiatrici che vivono nelle "supported housing" | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|---|--|---|---|---------------------------------|--|
| Sintesi dei Risultati | Studi che contribuiscono ai risultati | Limitazioni Metodologiche | Coerenza | Adeguatezza | Rilevanza | Valutazione Qualità delle Prove | Giustificazioni Valutazione |
| vivere nelle "supported housing" conferisce agli individui privacy, senso di controllo, stabilità e sicurezza; conferisce inoltre fiducia nella possibilità di ritrovare un'identità e un senso della vita; vi è però un delicato equilibrio fra apprezzamento della privacy e la gestione della | 17 studi con 433 partecipanti | moderata preoccupazione (5/17 studi descrivono in modo inadeguato il contesto abitativo; 4/17 studi hanno definito la validità e riproducibilità dei metodi per la raccolta delle informazioni 5/17 studi hanno definito la validità e la riproducibilità dell'analisi dei dati Obiettivo e contesto dello studio, descrizione, | minima preoccupazione (i risultati riflettono la complessità del problema ma non catturano adeguatamente alcuni aspetti riferiti dai partecipanti ma non prevalenti: es: difficoltà nell'integrazione con la | nessuna o minima preoccupazione (17 studi con 433 partecipanti; le informazioni fornite sono dettagliate) | seria preoccupazione (prova indiretta: i partecipanti inclusi non sono PcASD, ma con con disturbi psichiatrici) | confidenza bassa | Moderata preoccupazione riguardo le limitazioni metodologiche. Minime preoccupazioni riguardo la coerenza (non considerati adeguatamente alcune difficoltà legate alla soluzione abitativa delle supported housing) Serie preoccupazioni riguardo la rilevanza (partecipanti |

| | | | | | | |
|--|--|---|------------|--|--|-------------------------------------|
| solitudine percepita; vengono apprezzati l'opportunità e il supporto per potersi ricollegare con la famiglia, gli amici e la comunità. | | identificazione e reclutamento del campione metodo di raccolta dati, descritti in modo adeguato) | comunità . | | | non ASD con disturbi psichiatrici), |
|--|--|---|------------|--|--|-------------------------------------|

Bibliografia

1. McCarron M, Lombard-Vance R, Murphy E, May P, Webb N, Sheaf G, McCallion P, Stancliffe R, Normand C, Smith V, O'Donovan MA. Effect of deinstitutionalisation on quality of life for adults with intellectual disabilities: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 Apr 25;9(4):e025735. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025735. PMID: 31028039; PMCID: PMC6502057.
2. Watson J, Fossey E, Harvey C. A home but how to connect with others? A qualitative meta-synthesis of experiences of people with mental illness living in supported housing. *Health Soc Care Community*. 2019 May;27(3):546-564. doi: 10.1111/hsc.12615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 300276

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'effettuare una valutazione della (migliore) condizione abitativa nelle PcASD adulte ha determinato l'assenza di conflitti di interesse. Pertanto, tutti i membri del panel hanno partecipato alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di cinque affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 165 stakeholder abilitati, 15 (9,1%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica e hanno risposto ai questionari predisposti per le 3 raccomandazioni; 14 stakeholder su 165 (8,5%) hanno risposto al questionario predisposto per l'indicazione di buona pratica.

Dei 15 stakeholder che hanno partecipato, 8 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (53,3%), 5 associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (33,3%), 2 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (13,3%), 0 istituti di ricerca pubblici o privati. Di seguito i risultati emersi dalla consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa valutazione della (migliore) condizione abitativa

| Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|---------|------------------------------|
|---------|------------------------------|

| | | |
|--|---|-----|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,7 |
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 4,5 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 4,2 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 4,2 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | 4,5 |

| N. | Nome stakeholder | Commenti | Risposta del Panel |
|----|--|--|--|
| 1 | AMICO-DI | - | |
| 2 | Ambulatorio Minori Fondazione Sospiro | - | |
| 3 | ACT-Italia | - | |
| 4 | A.I.T.O. Associazione Italiana dei Terapisti Occupazionali | - | |
| 5 | Società Italiana Disturbi del Neurosviluppo | - | |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | AlTeRP | - | |
| 8 | vitautismo | - | |
| 9 | AlOrAO | - | |
| 10 | Forum Italiano Diritti Autismo | - | |
| 11 | ANGSA APS Onlus | - | |
| 12 | Gruppo Asperger onlus | Gli esiti sono riportati ma nel testo narrativo risulta poco comprensibili come misurarli. Gli studi sono descritti poco chiaramente. L'allegato tecnico contiene delle traduzioni improprie dall'inglese all'italiano (conditional recommendation è raccomandazione condizionale non condizionata perché sottoposta a condizioni e non a condizionamento, design è modello non modello, moderate è media, confidence è fiducia, eligible è ammissibili, serious è grave...). Esplicitare di tenere conto di non allontanare la persona dai propri ambiti relazionali e affettivi e di non mandarli in un ospizio una volta superati i 65 anni. Esplicitare di valutare l'opzione di una camera singola, personalizzata e accessibile, in modo da rispettare il diritto alla privacy, all'affettività e sessualità, prevedendo ove possibile l'utilizzo di oggetti e mobili propri, con adeguati spazi per la quotidianità e il tempo libero. Priorità della ricerca: aggiungere la collaborazione con il Terzo Settore. | Il gruppo di lavoro della Lg aveva già verificato le terminologie suggerite e conferma che alcune delle traduzioni proposte non sono state accettate, relativamente ai termini <i>conditional, moderate, elegible</i> . Altri termini non sono presenti nel testo narrativo che accompagna la pubblicazione della raccomandazione e concorda sulle traduzioni (<i>serious</i>), altre sono presenti e sono state corrette (<i>design</i>). Il Panel giudica alcune parti del commento poco chiaro, non si comprende se è richiesta una maggiore specificazione sulle scale usate per misurare l'unico esito prioritizzato (qualità della vita). Nel monitoraggio è stato esplicitato di ottenere il consenso della persona prima di cambiare soluzione. Il Panel ha discusso ampiamente sull'opportunità di fornire i dettagli sugli elementi che una soluzione abitativa dovrebbe avere. Tuttavia, le prove non supportano la possibilità di giungere a tale precisione, all'interno della raccomandazione. I membri del panel inoltre ritengono, che questi elementi vadano valutati, a seconda dei bisogni e delle preferenze della PcASD, e debbano essere altamente individualizzati. Si ricorda che la Lg si occupa dell'applicazione nell'ambito sanitario e socio-sanitario e non delle modalità e |

| | | | |
|----|--|--|--|
| | | | strategie di coinvolgimento del Terzo Settore. |
| 13 | AITNE-Associazione Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva | - | |
| 14 | FLI - Federazione Logopedisti Italiani | - | |
| 15 | apri | <p>Siamo d'accordo che si è fatto il possibile anche qui come nel caso del quesito 1, accontentandosi di utilizzare le ricerche esistenti senza pretendere l'eccellenza.</p> <p>Si nota tuttavia che in questo e negli altri casi si scrive:</p> <p>Versione aggiornata a Aprile 2023, e poi ancora:</p> <p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 20 marzo 2020.</p> <p>Tre anni sembrano eccessivi e fanno nascere la nuova LG già vecchia.</p> <p>Le conclusioni sono conformi ai documenti di posizione firmati nel giugno 2017 a Milano e nel 2020 a Messina.</p> | <p>Gli aspetti rilevanti relativi alla determinazione della forza e direzione della raccomandazione sono stati sottoposti ad aggiornamento attraverso la ricerca sistematica della letteratura fino al 18 febbraio 2023.</p> |

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, i commenti sono stati valutati e il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della LG sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di effettuare** una valutazione della (migliore) condizione abitativa in adulti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Bibliografia

- Bigby C, Bould E, Beadle-Brown J. Comparing costs and outcomes of supported living with group homes in Australia. *J Intellect Dev Disabil.* 2018; 43:3, 295-307. doi: 10.3109/13668250.2017.1299117
- Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood: a population-based study. *Autism.* 2011 Jan;15(1):7-20. doi: 10.1177/1362361309346066. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20923888.
- Catty JS, Bunstead Z, Burns T, Comas A. Day centres for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD001710. doi: 10.1002/14651858.CD001710.pub2. PMID: 17253463; PMCID: PMC7386456.
- Cavanagh PK & VanBergeijk EO. Residential options and treatment for individuals on the autism spectrum. *Adolescents and adults with autism spectrum disorders.* 2014, 193-210.
- Cheak-Zamora NC, Teti M. "You think it's hard now ... It gets much harder for our children": Youth with autism and their caregiver's perspectives of health care transition services. *Autism.* 2015 Nov;19(8):992-1001. doi: 10.1177/1362361314558279. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25504639.
- Chilvers R, Macdonald GM, Hayes AA. Supported housing for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD000453. doi: 10.1002/14651858.CD000453. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD000453. PMID: 12519544.
- Davidson J. 'It cuts both ways': a relational approach to access and accommodation for autism. *Soc Sci Med.* 2010 Jan;70(2):305-12. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.10.017. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19883964.
- Diallo FB, Fombonne É, Kisely S, Rochette L, Vasiliadis HM, Vanasse A, Noiseux M, Pelletier É, Renaud J, St-Laurent D, Lesage A. Prevalence and Correlates of Autism Spectrum Disorders in Quebec: Prévalence et corrélats des troubles du spectre de l'autisme au Québec. *Can J Psychiatry.* 2018 Apr;63(4):231-239. doi: 10.1177/0706743717737031. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29056086; PMCID: PMC5894913.
- Doenya C. The Social Living Complex: A New, All Day, Yearlong Intervention Model for Individuals with Autism Spectrum Disorder and Their Parents. *J Autism Dev Disord.* 2016 Sep;46(9):3037-53. doi: 10.1007/s10803-016-2846-x. PMID: 27334874.
- Dudley KM, Klinger MR, Meyer A, Powell P, Klinger LG. Understanding Service Usage and Needs for Adults with ASD: The Importance of Living Situation. *J Autism Dev Disord.* 2019 Feb;49(2):556-568. doi: 10.1007/s10803-018-3729-0. PMID: 30145735.
- Farley M, Cottle KJ, Bilder D, Viskochil J, Coon H, McMahon W. Mid-life social outcomes for a population-based sample of adults with ASD. *Autism Res.* 2018 Jan;11(1):142-152. doi: 10.1002/aur.1897. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266823; PMCID: PMC5924705.
- FISH, Federazione Italiana Superamento Handicap. Conferenza di Consenso - Disabilità: riconoscere la segregazione. Risultati Focus group. 2017.

Friesinger JG, Topor A, Bøe TD, Larsen IB. Studies regarding supported housing and the built environment for people with mental health problems: A mixed-methods literature review. *Health Place*. 2019 May;57:44-53. doi: 10.1016/j.healthplace.2019.03.006. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959400.

Giarelli E, Ruttenberg J, Segal A. Bridges and barriers to successful transitioning as perceived by adolescents and young adults with Asperger syndrome. *J Pediatr Nurs*. 2013 Nov-Dec;28(6):563-74. doi: 10.1016/j.pedn.2012.12.010. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23541737.

Gotham K, Marvin AR, Taylor JL, Warren Z, Anderson CM, Law PA, Law JK, Lipkin PH. Characterizing the daily life, needs, and priorities of adults with autism spectrum disorder from Interactive Autism Network data. *Autism*. 2015 Oct;19(7):794-804. doi: 10.1177/1362361315583818. Epub 2015 May 11. PMID: 25964655; PMCID: PMC4581903.

Graf WD, Miller G, Epstein LG, Rapin I. The autism "epidemic": Ethical, legal, and social issues in a developmental spectrum disorder. *Neurology*. 2017 Apr 4;88(14):1371-1380. doi: 10.1212/WNL.0000000000003791. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275086.

Gray KM, Keating CM, Taffe JR, Brereton AV, Einfeld SL, Reardon TC, Tonge BJ. Adult outcomes in autism: community inclusion and living skills. *J Autism Dev Disord*. 2014 Dec;44(12):3006-15. doi: 10.1007/s10803-014-2159-x. PMID: 24915930.

Hamelin JP, Frijters J, Griffiths D, Condillac R, Owen F. Meta-analysis of deinstitutionalization adaptive behaviour outcomes: research and clinical implications. *J Intellect Dev Disabil*. 2011 Mar;36(1):61-72. doi: 10.3109/13668250.2010.544034. PMID: 21314594.

Herrema R, Garland D, Osborne M, Freeston M, Honey E, Rodgers J. Brief Report: What Happens When I Can No Longer Support My Autistic Relative? Worries About the Future for Family Members of Autistic Adults. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3659-3668. doi: 10.1007/s10803-017-3254-6. PMID: 28755035.

Hewitt AS, Stancliffe RJ, Hall-Lande J, Nord D, Pettingell SL, Hamre K et al. Characteristics of adults with autism spectrum disorder who use residential services and supports through adult developmental disability services in the United States. *Res Autism Spectr Disord* 2017 Feb 1;34:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.11.007>

Hewitt AS, Stancliffe RJ, Hall-Lande J, Nord D, Pettingell SL, Hamre K, Hallas-Muchow. Characteristics of adults with autism spectrum disorder who use residential services and supports through adult developmental disability services in the United States. *Res Autism Spectr Disord*. 2017 34, 1-9.

Hong ER, Ganz JB, Mason R, Morin K, Davis JL, Ninci J, Neely LC, Boles MB, Gilliland WD. The effects of video modeling in teaching functional living skills to persons with ASD: A meta-analysis of single-case studies. *Res Dev Disabil*. 2016 Oct;57:158-69. doi: 10.1016/j.ridd.2016.07.001. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27442687

Jones, M. Housing with support: the options for autistic adults. 2015. [Internet]. Available from: <https://network.autism.org.uk/knowledge/policy-guidance/housing-support-options-autistic-adults>; last visited 14/11/22.

Kirby AV. Parent Expectations Mediate Outcomes for Young Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1643-55. doi: 10.1007/s10803-015-2691-3. PMID: 26762113

Knapp M, Romeo R, Beecham J. Economic cost of autism in the UK. *Autism*. 2009 May;13(3):317-36. doi: 10.1177/1362361309104246. PMID: 19369391.

Koffer Miller KH, Mathew M, Nonnemacher SL, Shea LL. Program experiences of adults with autism, their families, and providers: Findings from a focus group study. *Autism*. 2018 Apr;22(3):345-356. doi: 10.1177/1362361316679000. Epub 2017 Feb 13. PMID: 29152993.

Kozma A, Mansell J, Beadle-Brown J. Outcomes in different residential settings for people with intellectual disability: a systematic review. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009 May;114(3):193-222. doi: 10.1352/1944-7558-114.3.193. PMID: 19374466.

Kunitoh N. From hospital to the community: the influence of deinstitutionalization on discharged long-stay psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Sep;67(6):384-96. doi: 10.1111/pcn.12071. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23890091.

Leff HS, Chow CM, Pepin R, Conley J, Allen IE, Seaman CA. Does one size fit all? What we can and can't learn from a meta-analysis of housing models for persons with mental illness. *Psychiatr Serv*. 2009 Apr;60(4):473-82. doi: 10.1176/ps.2009.60.4.473. PMID: 19339322.

Mason D, Ingham B, Urbanowicz A, Michael C, Birtles H, Woodbury-Smith M, Brown T, James I, Scarlett C, Nicolaïdis C, Parr JR. A Systematic Review of What Barriers and Facilitators Prevent and Enable Physical Healthcare Services Access for Autistic Adults. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3387-3400. doi: 10.1007/s10803-019-04049-2. PMID: 31124030; PMCID: PMC6647496.

McCarron M, Lombard-Vance R, Murphy E, May P, Webb N, Sheaf G, McCallion P, Stancliffe R, Normand C, Smith V, O'Donovan MA. Effect of deinstitutionalisation on quality of life for adults with intellectual disabilities: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 Apr 25;9(4):e025735. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025735. PMID: 31028039; PMCID: PMC6502057.

Nicolaïdis C, Raymaker DM, Ashkenazy E, McDonald KE, Dern S, Baggs AE, Kapp SK, Weiner M, Boisclair WC. "Respect the way I need to communicate with you": Healthcare experiences of adults on the autism spectrum. *Autism*. 2015 Oct;19(7):824-31. doi: 10.1177/1362361315576221. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25882392; PMCID: PMC4841263.

Pellicano E, Dinsmore A, Charman T. What should autism research focus upon? Community views and priorities from the United Kingdom. *Autism*. 2014 Oct;18(7):756-70. doi: 10.1177/1362361314529627. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24789871; PMCID: PMC4230972.

Richter D, Hoffmann H. Independent housing and support for people with severe mental illness: systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Sep;136(3):269-279. doi: 10.1111/acps.12765. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28620944.

Robertson J, Emerson E, Gregory N, Hatton C, Kessissoglou S, Hallam A, Linehan C. Social networks of people with mental retardation in residential settings. *Ment Retard*. 2001 Jun;39(3):201-14. doi: 10.1352/0047-6765(2001)039<0201:SNOPWM>2.0.CO;2. PMID: 11419999.

Rotatori A, Deisinger J, Wahlberg T, Burkhardt S, Obiakor F. An innovative community-based clinic that serves individuals with autism spectrum disorders. *Autism Spectrum Disorders: Inclusive Community for the Twenty-first Century*. 2012, 139-161.

Roth R & Smith TE. A statewide assessment of attitudes toward the handicapped and community living programs. *Education and Training of the Mentally Retarded*. 1983, 164-168.

Sarrett JC. Autism and Accommodations in Higher Education: Insights from the Autism Community. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):679-693. doi: 10.1007/s10803-017-3353-4. PMID: 29243099.

Schepens HRMM, Van Puyenbroeck J, Maes B. How to improve the quality of life of elderly people with intellectual disability: A systematic literature review of support strategies. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2019 May;32(3):483-521. doi: 10.1111/jar.12559. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575226.

Sheth AJ, McDonald KE, Fogg L, Conroy NE, Elms EHJ, Kraus LE, Frieden L, Hammel J. Satisfaction, safety, and supports: Comparing people with disabilities' insider experiences about participation in institutional and community living. *Disabil Health J*. 2019 Oct;12(4):712-717. doi: 10.1016/j.dhjo.2019.06.011. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31262701.

Southby K. Barriers to non-residential respite care for adults with moderate to complex needs: A UK perspective. *J Intellect Disabil*. 2017 Dec;21(4):366-386. doi: 10.1177/1744629516658577. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27440229.

Sullivan RC. *Community-Integrated Residential Services for Adults with Autism: A Working Model (Based on a Mother's Odyssey)*. 2005.

Tinlin, C. Features of successful community accommodation placements for people who use behaviours of concern. *J Intellect Disabil Res*; 2019.

Van Bourgondien ME, Elgar S. The relationship between existing residential services and the needs of autistic adults. *J Autism Dev Disord*. 1990 Sep;20(3):299-308. doi: 10.1007/BF02206543. PMID: 2228913.

Vatne S, Bjørkly S. Empirical evidence for using subjective quality of life as an outcome variable in clinical studies A meta-analysis of correlates and predictors in persons with a major mental disorder living in the community. *Clin Psychol Rev*. 2008 Jun;28(5):869-89. doi: 10.1016/j.cpr.2008.01.001. Epub 2008 Jan 18. PMID: 18280626.

Volkmar FR, Hoder EL, Cohen DJ. Compliance, 'negativism', and the effects of treatment structure in autism: a naturalistic, behavioral study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1985 Nov;26(6):865-77. doi: 10.1111/j.1469-7610.1985.tb00603.x. PMID: 4066813.

Walker R & Hutchinson C. Planning for the future among older parents of adult offspring with intellectual disability living at home and in the community: A systematic review of qualitative studies. *Intellect Dev Disabil* 2018 43:4, 453-462, DOI: 10.3109/13668250.2017.1310823

Watson J, Fossey E, Harvey C. A home but how to connect with others? A qualitative meta-synthesis of experiences of people with mental illness living in supported housing. *Health Soc Care Community*. 2019 May;27(3):546-564. doi: 10.1111/hsc.12615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30027684.

Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK, Nicolaïdis C. Parent health beliefs, social determinants of health, and child health services utilization among U.S. school-age children with autism. *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Apr;36(3):146-57. doi: 10.1097/DBP.000000000000136. PMID: 25741947; PMCID: PMC4382377.

INTERVENTI DI SUPPORTO ALL'INSERIMENTO LAVORATIVO E ALLE ATTIVITA' OCCUPAZIONALI

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali?

Protocollo Revisione Sistematica

Popolazione

Adulti nello spettro autistico che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e che presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche, (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica), memoria, attenzione, funzioni esecutive.

Intervento

Supported employment programmes; individual supported employment; job coaching; Behavioural Skills Training, supported work group; sheltered workshop group; project SEARCH ASD-Augmentation Package; Serious Games iSpectrum; Supported employment programmes; individual supported employment; job coaching; job placement program, IPS (Individual Placement and Support), Supported Employment Scheme, adult employment programs, work environment, evaluation of competences, job supporters, "Here and Now approach", social farming, Train and place (programmazione superamento deficit training skills - occupazione e formazione in ambiente protetto), Place and train (ricerca del lavoro nel libero mercato).

Confronto

No interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali.

Esi (outcomes)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal panel della linea guida di grande rilevanza per adulti nello spettro autistico. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e

la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- Inserimento lavorativo/contributo al mondo lavorativo/produttivo;
- inserimento sociale;
- competenze professionali;
- qualità di vita per la persona con autismo;
- aumento delle capacità (opportunità);
- realizzazione personale;
- autodeterminazione/autostima;
- autonomia personale;
- comportamenti problema;
- qualità di vita per la famiglia;
- gestione del tempo;
- effetto sul tono dell'umore;
- autonomia economica;
- competenze adattive.

Tipi di studi inclusi

In prima battuta, sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali con l'assenza di interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per le prove che avevano un modello cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Considerata la scarsità di prove di efficacia provenienti da studi randomizzati e controllati all'interno della ricerca bibliografica, è stato effettuato un secondo screening per reperire di studi osservazionali, selezionando soltanto gli studi condotti sulla popolazione di interesse (al fine di ridurre al minimo la trasferibilità indiretta), che contemplassero la presenza di un gruppo di controllo.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti

Pubmed 18/02/2023

(("Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR ((pervasive development OR pervasive developmental OR asperger* OR kanner syndrome OR kanner syndromes OR pdd OR pdd nos OR asd OR autism* OR autistic*))) AND (((("Place and train"[Title/Abstract] OR "Train and place"[Title/Abstract] OR "social farming"[Title/Abstract] OR "Here Now approach"[Title/Abstract] OR "job supporters"[Title/Abstract] OR "job supporter"[Title/Abstract] OR "evaluation competences"[Title/Abstract] OR "work environment"[Title/Abstract] OR "adult employment programs"[Title/Abstract] OR "adult employment program"[Title/Abstract] OR "Supported Employment Scheme"[Title/Abstract] OR "job placement program"[Title/Abstract] OR "job placement programs"[Title/Abstract] OR "Serious Games Spectrum"[Title/Abstract] OR "Serious Game Spectrum"[Title/Abstract] OR "SEARCH ASD Augmentation Package"[Title/Abstract] OR "sheltered workshop group"[Title/Abstract] OR "sheltered workshop groups"[Title/Abstract] OR "supported work group"[Title/Abstract] OR "supported work groups"[Title/Abstract] OR "job coaching"[Title/Abstract] OR "individual supported employment"[Title/Abstract])))

Embase 18/02/2023

#5 #3 AND #4

'place and train':ti,ab OR 'train and place' OR 'social farming':ti,ab OR 'here now approach':ti,ab OR 'job supporters':ti,ab OR 'job supporter':ti,ab OR 'evaluation competences':ti,ab OR 'work environment':ti,ab OR 'adult employment programs':ti,ab #4 OR 'adult employment program':ti,ab OR 'supported employment scheme':ti,ab OR 'job placement program':ti,ab OR 'job placement programs':ti,ab OR 'serious games spectrum':ti,ab OR 'serious game spectrum':ti,ab OR 'search asd augmentation package':ti,ab OR 'sheltered workshop group':ti,ab OR 'sheltered workshop

groups':ti,ab OR 'supported work group':ti,ab OR 'supported work groups':ti,ab OR 'job coaching':ti,ab OR 'individual supported employment':ti,ab

#3 #1 OR #2

#2 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger syndrome'/exp OR 'autism'/de

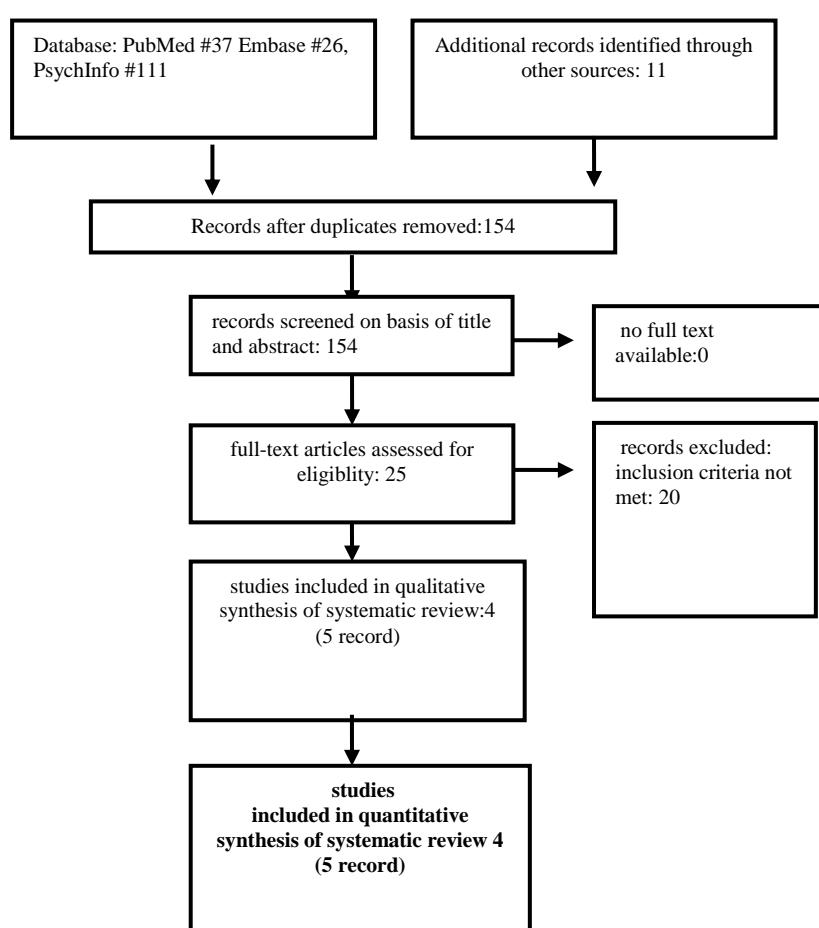
#1 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab OR asperger*:ti,ab OR 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab OR pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab OR autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

PsycInfo 18/02/2023

(MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders") OR TI,AB('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*)) AND TI,AB("Place and train" OR "Train and place" OR "social farming" OR "Here Now approach" OR "job supporters" OR "job supporter" OR "evaluation competences" OR "work environment" OR "adult employment programs" OR "adult employment program" OR "Supported Employment Scheme" OR "job placement program" OR "job placement programs" OR "Serious Games Spectrum" OR "Serious Game Spectrum" OR "SEARCH ASD Augmentation Package" OR "sheltered workshop group" OR "sheltered workshop groups" OR "supported work group" OR "supported work groups" OR "job coaching" OR "individual supported employment")

Processo di selezione degli studi e risultati

PRISMA flow-chart



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

Popolazione: adulti con ASD;

- Intervento: gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali;
- Confronto: no interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali;
- Outcome: inserimento lavorativo / contributo al mondo lavorativo / produttivo, inserimento sociale, competenze professionali, qualità di vita per la persona con autismo, aumento delle capacità (opportunità), realizzazione personale, autodeterminazione / autostima, autonomia personale, comportamenti problema, qualità di vita per la famiglia, gestione del tempo, effetto sul tono dell'umore, autonomia economica, competenze adattive;
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato, studio osservazionale con gruppo di controllo.

Tabella studi esclusi

| Referenza | Motivo di esclusione* |
|--|----------------------------------|
| Beyer A, Woolway G, Beyer S, Vigna E, Meek A. Project search outcomes on work related anxiety and quality of life for young people with intellectual disability and/or ASD. <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> ; 2019. | Abstract senza dati utili |
| Beyer S, Meek A, Davies A. Supported work experience and its impact on young people with intellectual disabilities, their families and employers. <i>Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities</i> ; 2016 2017-09-25. | Studio senza gruppo di controllo |
| Dudley C, Nicholas DB, Zwicker JD. What do we Know About Improving Employment Outcomes for Individuals with Autism Spectrum Disorder?. <i>The School of Public Policy Publications (SPPP)</i> ; 2015 2019-05-02. | Disegno di studio errato |
| Garcia-Villamisar D, Dattilo J, Muela C. Effects of therapeutic recreation on adults with ASD and ID: a preliminary randomized control trial. <i>J Intellect Disabil Res</i> ; Apr 2017. | Outcome errato |
| García-Villamisar D, Muela Morente C. Propiedades psicométricas de al Childhood Autism Rating Scale (CARS) como instrumento diagnóstico de los adultos autistas en el ámbito laboral. <i>Revista de Psicología General y Aplicada</i> ; Jul 2000 2017-09-25. | Confronto errato |
| Gentry T, Kriner R, Sima A, McDonough J, Wehman P. Reducing the need for personal supports among workers with autism using an iPod Touch as an assistive technology: delayed randomized control trial. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Mar 2015. | Outcome errato |
| Hedley D, Uljarevi M, Cameron L, et al. Employment programmes and interventions targeting adults with autism spectrum disorder: a systematic review of the literature. <i>Autism</i> ; 2017. | Disegno di studio errato |
| Howlin P, Alcock J and Burkin C. An 8 year follow up of a specialist supported employment service for high ability adults with autism or Asperger syndrome. <i>Autism</i> ; 2005. | Studio senza gruppo di controllo |
| Keel JH, Mesibov GB, Woods AV. TEACCH supported employment program. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> ; 1997. | Studio senza gruppo di controllo |
| Khalifa G, Sharif Z, Sultan M, Di Reze B. Workplace accommodations for adults with autism spectrum disorder: a scoping review. <i>Disabil Rehabil</i> ; Feb 3 2019. | Disegno di studio errato |
| Mavranezouli I, Megnin-Viggars O, Cheema N, Howlin P, Baron-Cohen S, Pilling S. The cost-effectiveness of supported employment for adults with autism in the United Kingdom. <i>Autism</i> ; Nov 2014. | Disegno di studio errato |
| Meek A, Beyer S, Vigna E. Outcomes of the engage to change project search scheme in wales over its first three years. <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> ; 2019. | Abstract senza dati utili |
| Nicholas DB, Attridge M, Zwaigenbaum L, Clarke M. Vocational support approaches in autism spectrum disorder: a synthesis review of the literature. <i>Autism</i> ; Feb 2015. | Disegno di studio errato |
| Rashid M, Thompson-Hodgetts S, Nicholas D. Building employers' capacity to support vocational opportunities for adults with developmental disabilities: A synthesis review of grey literature. <i>Journal on Developmental Disabilities</i> ; 2018 2019-10-21. | Popolazione errata |

| | |
|--|---|
| Scott M, Falkmer M, Falkmer T, Girdler S. Evaluating the Effectiveness of an Autism-Specific Workplace Tool for Employers: A Randomised Controlled Trial. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Oct 2018. | Popolazione errata |
| Scott M, Falkmer M, Kuzminski R, Falkmer T, Girdler S. Process evaluation of an autism-specific workplace tool for employers. <i>Scand J Occup Ther</i> . 2022 Nov;29(8):686-698 | Studio con l'obiettivo non di interesse |
| Taylor JL, McPheeers ML, Sathe NA, Dove D, Veenstra-Vanderweele J, Warren Z, Taylor, et. A Systematic Review of Vocational Interventions for Young Adults With Autism Spectrum Disorders. <i>Pediatrics</i> ; 2012. | Disegno di studio errato |
| Traver Becerra MT, Lucero Fustes L, Montanero Fernández M. Cómo ayudan los compañeros de trabajo a los empleados con discapacidad intelectual? Una experiencia de coaching laboral en empleo con apoyo 1. <i>Revista Española de Orientación y Psicopedagogía</i> ; 2017 2018-04-03. | Studio senza gruppo di controllo |
| Vigna E, Beyer S, Meek A. Employment outcomes of the engage to change project in wales over its first three years. <i>Journal of Intellectual Disability Research</i> ; 2019. | Abstract senza dati utili |
| Westbrook JD, Nye C, Fong, Fong CJ, et al. Effectiveness of Adult Employment Assistance Services for Persons with Autism Spectrum Disorders. <i>Campbell Systematic Reviews</i> ; 2012 2016-03-17. | Disegno di studio errato |

Evidence to Decision framework

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali? | |
|---|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD |
| INTERVENTO: | Interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali |
| CONFRONTO: | No interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali |
| ESITI PRINCIPALI: | Inserimento lavorativo / contributo al mondo lavorativo / produttivo, inserimento sociale, competenze professionali, qualità di vita per la persona con autismo, aumento delle capacità (opportunità), realizzazione personale, autodeterminazione / autostima, autonomia personale, comportamenti problema, qualità di vita per la famiglia, gestione del tempo, effetto sul tono dell'umore, autonomia economica, competenze adattive. |
| SETTING: | Ambulatoriale e ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Servizio Sanitario Nazionale |

| | |
|--------------------------------|--|
| BACKGROUND: | Linee Guida sulla diagnosi e sul trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti. |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | <p>La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e nessun membro del panel è risultato non votante a seguito di un potenziale conflitto di interessi.</p> <p>Membri assenti: Grittani Serenella.</p> |

| Problema Il problema è una priorità? | | |
|--|---|---------------------------|
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Il passaggio dall'adolescenza all'età adulta, che coincide con il termine del percorso scolastico e l'inserimento nel mondo del lavoro, è una fase particolarmente critica nel percorso di sviluppo delle persone con ASD. Sebbene molte persone con ASD, con necessità di supporto (livello 1), completino con successo il percorso scolastico e possano anche ottenere titoli di studio universitari, studi di follow-up indicano che il livello di impiego e di inserimento nel mondo del lavoro nell'età adulta è scarso, a tutti i livelli di supporto richiesti da persone con ASD (Howlin e coll, 2013; Newman e coll, 2011; Roux e coll, 2013; Schall e coll, 2015; Shattuck e coll, 2011). In Italia, le attività a supporto dell'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali si declinano in un ventaglio di azioni\programmi individualizzati riconducibili essenzialmente a tre direttive:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aiuto nella ricerca e supporto all'inserimento nel mondo del lavoro "competitivo" (progetti individuali o di gruppo, attraverso la mediazione di Servizi di inserimento lavorativo e centri per l'impiego); 2. Tirocini lavorativi con livello di supporto individualizzato (generalmente, in fase iniziale alto) da | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>parte di operatori adeguatamente formati;</p> <p>3. Training occupazionali in contesti di centri diurni, socio-occupazionali e residenziali, seguendo le aspettative, gli interessi e le inclinazioni personali.</p> <p>Se le persone con ASD riescono a trovare un'occupazione, il livello di impiego è solitamente basso e spesso di breve durata. La maggior parte degli individui resta disoccupata, sotto-occupata o cambia spesso lavoro percependo bassi salari (Wehman e coll, 2017). Le persone ASD hanno sia difficoltà nel trovare un lavoro adatto alle proprie competenze, sia nel mantenerlo a causa prevalentemente di problemi di tipo relazionale nel luogo di lavoro (Mawhood e Howlin, 1999). Infatti, diversi studi evidenziano come gli individui con ASD hanno maggiore probabilità di perdere il lavoro a causa di difficoltà e problemi di tipo relazionale nell'ambiente di lavoro piuttosto che per incapacità di svolgere gli specifici compiti richiesti (Westbrook e coll, 2012). Le difficoltà ad inserirsi stabilmente nel mondo del lavoro possono a loro volta determinare un senso di frustrazione, ridotta autostima, ansia e depressione (Mawhood e Howlin, 1999). Mentre per le persone con necessità di supporto (livello 1) e molto consistente, è indispensabile pensare a percorsi lavorativi fuori dalle mura dei servizi, i quali altresì mantengono comunque la regia sul progetto. I laboratori protetti e le attività occupazionali rappresentano per le persone con ASD con bisogno di supporto consistente e molto consistente, percorsi per acquisire capacità e competenze lavorative attraverso supporti educativi e assistenziali adeguati alle caratteristiche individuali, per emanciparsi e per sentirsi parte attiva e risorsa del contesto in cui vivono.</p> | |
|--|---|--|

| Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
|--|---|---------------------------|
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati infine inclusi quattro studi (cinque pubblicazioni); tre studi randomizzati e controllati (Wehman <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2017; Smith DaWalt <i>et al.</i>, 2021), 1 studio controllato non randomizzato (Mawhood & Howlin, 1999), uno studio di coorte retrospettivo (Schall <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>Uno degli studi ha valutato l'efficacia dell'inserimento lavorativo assistito (Mawhood & Howlin, 1999). Lo studio includeva 50 partecipanti con precedente diagnosi di disturbo dello spettro autistico, con età media di 30 anni, di cui il 6% erano donne. L'intervento consisteva nella valutazione delle capacità dei partecipanti di trovare il lavoro adatto e seguire gli individui inseriti a tempo pieno nelle prime 2-4 settimane di attività lavorativa. Nei successivi quattro mesi il supporto veniva ridotto progressivamente a visite settimanali e in seguito quindicinali. La durata del follow-up è stata di due anni. Il gruppo di controllo non riceveva nessun intervento. Lo studio è stato condotto in UK.</p> <p>Due studi hanno confrontato la partecipazione al Project SEARCH plus ASD con la semplice frequenza all'ultimo anno di scuola secondaria superiore (Wehman <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2017). L'intervento ha avuto una durata di 9 mesi. Il campione era costituito da 54 partecipanti, con precedente diagnosi di disturbo dello spettro autistico, di età compresa fra i 18 e i 21 anni, di cui il 28% erano donne. La durata del follow-up è stata di 12 mesi. Lo studio è stato condotto in USA.</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Uno studio (Schall <i>et al.</i>, 2014) includeva un gruppo di persone che hanno partecipato ad un programma di inserimento lavorativo protetto (<i>Supported Employment</i>, SE) e valutava retrospettivamente se aver partecipato in precedenza anche al programma SEARCH-ASD avesse aumentato la probabilità di mantenere il lavoro. Lo studio includeva 45 individui di età media 26 anni, di cui il 17% donne, con diagnosi di disturbo dello spettro autistico inviati al servizio di inserimento lavorativo protetto. Di questi, 25 avevano partecipato in precedenza al programma SEARCH-ASD. La durata del follow-up è stata di 18 mesi. Lo studio è stato condotto in USA.</p> <p>Uno studio (Smith DaWalt <i>et al.</i>, 2021) ha analizzato gli effetti di un intervento di psicoeducazione di gruppo nel coinvolgimento in attività lavorative di PcASD adulte, in attività quotidiane e per i loro problemi comportamentali.</p> <p>A tale scopo, 49 famiglie di adulti con ASD sono state reclutate da due stati del Midwest attraverso cliniche e registri di ricerca universitari. Al fine di comprendere meglio la sintomatologia e la tipologia di ASD degli individui identificati, questi ultimi, sono stati valutati utilizzando la Childhood Autism Rating Scale, Second Edition (CARS-2). Inoltre, la scala WASI-II è stata utilizzata per descrivere le loro capacità intellettuali e la scala Waisman per caratterizzare le loro abilità nella vita quotidiana.</p> <p>Lo studio prevedeva una raccolta dati tramite intervista e questionari sottoposti a genitori e adulti con ASD in momenti distinti e separati da circa tre mesi l'uno dall'altro (basale, tre, sei, nove, 12 mesi).</p> <p>Dopo la prima raccolta dati al basale, le famiglie coinvolte sono state randomizzate in due gruppi: il gruppo di intervento, immediatamente</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>sottoposto al programma psicoeducativo e il secondo gruppo che doveva invece attendere la terza raccolta dati (sei mesi).</p> <p>La valutazione del coinvolgimento in ambito lavorativo è avvenuta tramite una scala a sei punti: 0=nessuna attività lavorativa; 1=coinvolgimento minimo; 2=coinvolgimento diversificato in più ambiti; 3=lavoro retribuito 1/2 volte a settimana; 4= lavoro retribuito 3/4 volte a settimana; 5= lavoro retribuito per tutta la settimana. Il coinvolgimento in attività quotidiane importanti è stato valutato tramite scala Likert a 5 punti: 0=nessun coinvolgimento; 4=coinvolgimento per l'intera giornata. Infine, i problemi comportamentali sono stati misurati utilizzando la scala SIB-R.</p> <p>I panel Autismo adulti ISS su suggerimento degli stakeholder ha ritenuto opportuno indicare un intervento complementare per favorire l'inserimento di PcASD in attività lavorative. Si tratta di interventi di training per aiutare le PcASD con necessità di supporto (livello 1), a sostenere con successo i colloqui per l'inserimento lavorativo. In particolare, sono state indicate quattro pubblicazioni relative a tre studi controllati randomizzati che valutano l'efficacia di questo tipo di interventi.</p> <p>In Smith e collaboratori (Smith <i>et al.</i>, 2014), 26 PcASD adulte (punteggio di almeno 60 al T score della scala SRS-2 e una capacità di lettura pari almeno al sesto grado - prima media in Italia- al test WRAT-IV) sono stati randomizzati a ricevere un intervento virtuale di simulazione di colloquio lavorativo o trattamento usuale. L'intervento consisteva in un programma di training virtuale realizzato tramite PC in cui viene simulato un colloquio per l'inserimento lavorativo. Le misure di esito considerate erano: la capacità comunicativa che può condurre al successo del colloquio e la fiducia in sé stessi rispetto alla capacità di condurre il colloquio. Lo</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>studio ha evidenziato un cambiamento statisticamente significativo in entrambe le misure di esito al termine del training rispetto a chi non ha ricevuto l'intervento. In una seconda pubblicazione (Smith <i>et al.</i>, 2015) i partecipanti sono stati intervistati sei mesi dopo il completamento dello studio per verificare la percentuale di coloro i quali avevano ottenuto un lavoro retribuito o la partecipazione ad attività di volontariato. Lo studio riporta che chi aveva ricevuto l'intervento aveva una probabilità significativamente maggiore di aver ottenuto una posizione lavorativa (OR 7,82, $p < 0,05$).</p> <p>Morgan e coll. (2014) valuta l'efficacia di un intervento manualizzato (percorso strutturato in cui l'operatore fa riferimento ad un manuale) di gruppo, della durata di 12 settimane, volto ad aumentare le capacità sociali-relazionali pragmatiche necessarie per condurre con successo un colloquio per l'inserimento lavorativo. Il campione è composto da 28 PcASD e con QI verbale ≥ 70 e un diploma di scuola media superiore che sono stati randomizzati a ricevere l'intervento o il trattamento usuale. I risultati dello studio hanno evidenziato che il gruppo sperimentale ha aumentato significativamente le proprie capacità pragmatiche di relazione sociale durante colloqui per l'inserimento professionale simulati rispetto al gruppo di controllo. L'intervento non ha avuto un effetto sugli esiti a lungo termine (competenze adattive e depressione).</p> <p>Inoltre, Strickland e coll. (2013) valuta l'efficacia di un intervento computerizzato che insegna le competenze per condurre un colloquio per l'inserimento lavorativo con 22 ragazzi fra i 16 e i 19 anni con sindrome di Asperger randomizzati per ricevere l'intervento o il trattamento usuale. I risultati dello studio hanno evidenziato che il gruppo sperimentale</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>ha aumentato significativamente le capacità pragmatiche di relazione sociale durante colloqui per l'inserimento professionale simulati rispetto al gruppo di controllo (si veda la tabella degli studi esclusi).</p> <p>Il panel Autismo adulti ISS su suggerimento degli stakeholder ha ritenuto opportuno indicare un intervento complementare per favorire l'inserimento di persone con ASD in attività lavorative. Si tratta di interventi di training per aiutare gli individui con ASD, con buone competenze linguistiche e livello cognitivo nella norma a sostenere con successo i colloqui per l'inserimento lavorativo. Gli stakeholder hanno indicato quattro pubblicazioni relative a tre studi controllati randomizzati che valutano l'efficacia di questo tipo di intervento.</p> <p>In Smith e collaboratori (Smith <i>et al.</i>, 2014), 26 adulti con ASD (punteggio di almeno 60 al T score della scala SRS-2) e una capacità di lettura pari almeno al sesto grado al test WRAT-IV) sono stati randomizzati a ricevere un intervento virtuale di simulazione di colloquio lavorativo o trattamento usuale. L'intervento consisteva in un programma di training virtuale realizzato tramite PC in cui viene simulato un colloquio per l'inserimento lavorativo. Le misure di esito considerate erano: le capacità comunicativa che può condurre al successo del colloquio e la fiducia in sé stessi rispetto alla capacità di condurre il colloquio. Lo studio ha evidenziato un aumento statisticamente significativo in entrambe le misure di esito al termine del training rispetto a chi non ha ricevuto l'intervento. In una seconda pubblicazione (Smith <i>et al.</i>, 2015) i partecipanti sono stati intervistati 6 mesi dopo il completamento dello studio per verificare la percentuale di coloro i quali avevano ottenuto un lavoro retribuito o la partecipazione ad attività di volontariato. Lo</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|---|---------------------------|
| | <p>studio riporta che chi aveva ricevuto l'intervento aveva una probabilità significativamente maggiore di aver ottenuto una posizione lavorativa (OR 7.82, $p < 0.05$).</p> <p>Morgan e collaboratori (Morgan <i>et al.</i>, 2014) valuta l'efficacia di un intervento manualizzato di gruppo, della durata di 12 settimane, volto ad aumentare le capacità sociali-relazionali pragmatiche necessarie per condurre con successo un colloquio per l'inserimento lavorativo. Il campione è composto da 28 individui con ASD e con QI verbale ≥ 70 e un diploma di scuola media superiore che sono stati randomizzati a ricevere l'intervento o il trattamento usuale. I risultati dello studio hanno evidenziato che il gruppo sperimentale ha aumentato significativamente le sue capacità pragmatiche di relazione sociale durante colloqui per l'inserimento professionale simulati rispetto al gruppo di controllo. L'intervento non ha avuto un effetto sugli esiti a lungo termine (competenze adattive e depressione).</p> <p>Infine, Strickland 2013 valuta l'efficacia di un intervento computerizzato che insegna le competenze per condurre un colloquio per l'inserimento lavorativo con 22 ragazzi fra i 16 e i 19 anni con sindrome di Asperger randomizzati per ricevere l'intervento o il trattamento usuale. I risultati dello studio hanno evidenziato che il gruppo sperimentale ha aumentato significativamente le capacità pragmatiche di relazione sociale durante colloqui per l'inserimento professionale simulati rispetto al gruppo di controllo.</p> | |
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|--|---------------------------|
| <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | Non sono stati prioritizzati effetti indesiderabili. | |
| Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza? | | |
| GIUDIZI | | |
| | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | Complessivamente la fiducia nelle prove è molto bassa a causa principalmente della grande imprecisione delle stime e a rischi di distorsione per <i>performance</i> (i partecipanti allo studio modificano i loro comportamenti perché sanno a quale gruppo è assegnato) e per bias di attrito (perdite importanti e sbilanciate di partecipanti al follow-up), per lo studio randomizzato, e a mancato aggiustamento per i confondenti negli studi non randomizzati. | |
| Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? | | |
| GIUDIZI | | |
| | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna | Al termine del processo di selezione, è stato incluso uno studio (Griffith <i>et al.</i> , 2012). Lo studio esplorava le esperienze di precedenti supporti e le attuali esigenze di supporto negli individui di mezza età con sindrome di Asperger. I dati sono stati raccolti utilizzando interviste semi-strutturate e interpretati mediante analisi fenomenologiche interpretative. Un totale di 11 adulti (7 maschi, 4 femmine) con sindrome di Asperger sono stati intervistati. 9 partecipanti avevano una diagnosi formale e 2 partecipanti erano in fase di definizione diagnostica al | |

| | | |
|---|--|--|
| importante incertezza o variabilità | <p>momento del colloquio, entrambi identificati con la sindrome di Asperger. Tutti i partecipanti hanno avuto alcune difficoltà a trovare e mantenere un lavoro, in gran parte hanno attribuito alle caratteristiche peculiari della condizione dello spettro autistico.</p> <p>Sono state individuate tre potenziali fonti di sostegno all'occupazione per gli adulti con sindrome di Asperger:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Una maggiore consapevolezza sui disturbi dello spettro autistico tra datori di lavoro e colleghi. Le persone con sindrome di Asperger avrebbero quindi meno probabilità di essere etichettate come "difficili" o che i loro bisogni di supporto vengano respinti come non importanti o non autentici. Una maggiore consapevolezza incoraggerebbe i datori di lavoro a fornire un ambiente di lavoro attento e solidale. 2) Avere un tutor per le persone con sindrome di Asperger quando cercano o iniziano per la prima volta un nuovo lavoro. L'obiettivo di questa figura sarebbe migliorare le conoscenze sul disturbo dello spettro autistico tra i datori di lavoro e facilitare un ambiente di lavoro più favorevole: un "job-coach" temporaneo per facilitare il passaggio a un nuovo lavoro. 3) Avere una formazione sulle abilità sociali può aiutare le persone con sindrome di Asperger nelle interazioni sociali informali sul posto di lavoro. <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall et al., 2014; Wehman et al., 2014; Wehman et al., 2017; Smith DaWalt et al., 2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |
| <p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p> | | |

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>In relazione agli effetti desiderati, l'utilizzo degli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali confrontato con non utilizzarle, migliora l'inserimento lavorativo. La fiducia in questi risultati è stata giudicata come molto bassa.</p> <p>Incerteze esistono inoltre su un miglioramento nell'inserimento sociale, competenze professionali, qualità di vita per la persona con autismo e per la famiglia, aumento delle capacità, realizzazione personale, autodeterminazione / autostima, autonomia personale, gestione del tempo, effetto sul tono dell'umore, autonomia economica, competenze adattive e la riduzione dei comportamenti problema. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, nessun effetto potenzialmente indesiderato è stato valutato negli studi inclusi.</p> | |
| Risorse necessarie | | |
| Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text.</p> <p>Una revisione della letteratura condotta per valutare l'efficacia dell'assistenza occupazionale, in adulti con ASD, non è stata in grado di identificare interventi che possano essere utili nell'aiutare, in modo prevedibile e favorevole, il raggiungimento di risultati occupazionali (Westbrook <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>Inoltre, sono state cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2017; Smith DaWalt <i>et al.</i>,</p> | <p>Il panel ha discusso le difficoltà associate alla stima dei costi ed ha ritenuto che i costi dell'intervento dipendono dal tipo di lavoro e dalle caratteristiche di funzionamento della persona con ASD che condizionano il livello di supporto.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | <p>Inoltre, il Panel ha osservato che i costi presentati possono variare se si considerano o meno i costi diretti e indiretti. Il Panel inoltre ritiene che il supporto necessario alla persona sarebbe minore se questa avesse un reddito proprio. Attualmente, inserire una PcASD all'interno del contesto lavorativo o in un'attività occupazionale ha un costo a causa del livello di sostegno necessario. Inoltre, la persona spesso non percepisce alcun emolumento. L'inserimento "reale" nella forza lavoro ridurrebbe i costi ma saranno diversi a seconda del tipo di lavoro. Tuttavia, a seconda del grado di espressione del disturbo dello spettro autistico sarà necessario un sostegno maggiore o minore.</p> |
|--|---|--|

| | | Il panel ha ampiamente discusso questo aspetto esprimendo opinioni diverse. Il gruppo di esperti ha inoltre discusso della possibilità che inizialmente il costo potrebbe essere molto alto. |
|---|--|---|
| Qualità delle prove relative alle risorse necessarie | | |
| Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi sull'inserimento lavorativo assistito negli adulti con ASD. | |
| Costo-efficacia | | |
| L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore | Per la presente dimensione è stato valutato in full-text uno studio che è stato incluso (Mavranzouli <i>et al.</i> , 2014): l'analisi di costo-efficacia è stata condotta nel Regno Unito, valutava l'inserimento lavorativo assistito rispetto all'assistenza standard (servizi diurni) per adulti con ASD (Mavranzouli <i>et al.</i> , 2014). Il modello economico analitico decisionale è stato sviluppato facendo riferimento ai risultati di uno specifico studio che ha appunto valutato l'inserimento lavorativo assistito determinando | Il panel ha discusso l'assenza di effetti e modelli chiari per la stima del rapporto costo-efficacia. Il rapporto costo-efficacia, deve considerare che spesso i costi corrispondono all'investimento |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>le settimane lavorative in un arco temporale di 8 anni.</p> <p>La valutazione dell'analisi economica secondo Drummond e coll. (2015) (<i>si veda Appendice 2</i>) ne ha evidenziato la qualità. Da segnalare che non è stato possibile reperire le pubblicazioni dello studio osservazionale di riferimento.</p> <p>Il supporto occupazionale è risultato essere correlato a una maggiore frequenza di occupazione settimanale con un costo incrementale (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> - ICER) di £18 per ogni settimana aggiuntiva di occupazione ovvero per un costo di £5.600 per QALY (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>).</p> <p>I risparmi potenziali per il <i>National Health Service</i> inglese sono risultati dominanti rispetto al trattamento standard.</p> <p>Questo risultato depone per una risposta potenzialmente positiva al quesito in termini di economia sanitaria. Sebbene condotta in una nazione europea che condivide con il SSN italiano l'approccio sanitario universalistico, si tratta comunque di una sola analisi e, pertanto, sono necessarie ulteriori conferme, in ambito italiano.</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall et al., 2014; Wehman et al., 2014; Wehman et al., 2017; Smith DaWalt et al., 2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | <p>iniziale per costruire e organizzare dei percorsi specifici mentre i benefici non si traducono solo in produttività ma nel miglioramento della qualità di vita, livello di benessere e nel riconoscimento di un ruolo sociale per le persone con ASD soprattutto per quelle con DI.</p> |
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità | Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. | Il Panel ha considerato che l'equità può essere |

| <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input checked="" type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcaSD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall et al., 2014; Wehman et al., 2014; Wehman et al., 2017; Smith DaWalt et al., 2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | <p>molto variabile in quanto dipende da dove la persona è collocata geograficamente. Tale considerazione vale per tutti coloro che si inseriscono nel mondo del lavoro, ma in particolare per le persone con ASD, proprio per la strutturazione e la necessità di supporto che il loro inserimento richiede.</p> |
|--|--|--|
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text quattro studi. Uno studio era una revisione narrativa (Dudley et al., 2015), due studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Scott et al., 2018; Nicholas et al., 2015), uno studio è stato incluso (Beyer et al., 2016).</p> <p>Nello studio di Beyer e collaboratori (Beyer et al., 2016), gli autori hanno analizzato l'impatto di un'esperienza lavorativa assistita in un gruppo di giovani con disabilità. Descrivono i collocamenti forniti, qualsiasi cambiamento nelle competenze dei giovani e le risposte ai collocamenti da parte dei datori di lavoro, sia dei giovani che delle loro famiglie. Sono stati somministrati questionari ai datori di lavoro, poi sono state condotte interviste ad un</p> | |

| | | |
|---|--|---------------------------|
| | <p>sottogruppo di giovani partecipanti (24 giovani) e un membro della famiglia (25 familiari). In un periodo di 24 mesi 297 giovani con disabilità hanno avuto un'esperienza lavorativa assistita. Di questi 35 (12%) avevano diagnosi di disturbo dello spettro autistico, la rimanente parte erano giovani con disabilità intellettuale. L'età media dei partecipanti era di 17,8 anni e avevano un'età compresa tra 15 e 21 anni. Fino a tre posti di lavoro sono stati proposti a ogni partecipante, di una durata media di cinque settimane, su un totale di 405 posti di lavoro.</p> <p>In totale, per il 62% degli individui a cui sono stati proposti due collocamenti, la seconda proposta era sempre diversa dalla prima. Questi numeri hanno dimostrato che l'esperienza di lavoro nei collocamenti della comunità è possibile con il supporto. I giovani hanno migliorato significativamente le capacità lavorative tra il primo e il secondo collocamento. I datori di lavoro hanno riportato alti tassi di soddisfazione per il lavoro svolto dai giovani in una serie di settori chiave di prestazioni e benefici per l'azienda tra cui l'attiva partecipazione del personale, l'immagine dell'azienda e le relazioni con i clienti. Durante le interviste i giovani e i loro familiari hanno riferito soddisfazione per il supporto e il tipo di collocamento.</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall et al., 2014; Wehman et al., 2014; Wehman et al., 2017; Smith DaWalt et al., 2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |
| <p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|--|--|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text 5 studi e tutti sono stati esclusi perché non valutavano la fattibilità dell'intervento (Nicholas <i>et al.</i>, 2015; Dudley <i>et al.</i>, 2015; Beyer <i>et al.</i>, 2016; Giarelli <i>et al.</i>, 2013).</p> <p>Lo studio di Giarelli e coll. (2013) è uno studio qualitativo che, mediante un'analisi tematica, ha individuato i facilitatori e le barriere della transizione verso la comunità e il mondo lavorativo, in un gruppo di adolescenti e giovani adulti con sindrome di Asperger.</p> <p>I 16 partecipanti avevano un'età compresa tra 18 e 23 anni e provenivano dalla costa orientale degli Stati Uniti.</p> <p>Le principali barriere percepite sono state: problemi comportamentali, problemi sensoriali (come difficoltà a tollerare suoni forti, determinate tonalità e illuminazione intensa), altri fattori personali e fattori istituzionali. Mentre i facilitatori sono stati: accomodamenti nella comunità, capacità cognitive, qualità/punti di forza personali e qualità del mentore.</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione di efficacia (Mawhood & Howlin, 1999; Schall <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2014; Wehman <i>et al.</i>, 2017; Smith DaWalt <i>et al.</i>, 2021). Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |
|--|--|--|

Riassunto dei giudizi

| | GIUDIZI | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|--|--|-----------------------------|--------------|-------------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variano | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variano | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi molto elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |

| GIUDIZI | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------|---|---|--|-----------------------------|--------------|------------------------|
| COSTO EFFICACIA | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |

Tipo di raccomandazione

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○ | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ● | Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○ |
|--|---|---|---|---|

Tabella Grade

Autore/i: Silvia Minozzi, Michela Cinquini, Marien Gonzalez Lorenzo.

Data: 18/02/2023

Domanda: Negli adulti nello spettro autistico, si dovrebbero utilizzare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali

Setting: ambulatoriale e ospedaliero

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Valutazione della qualità | | | | Nº di pazienti | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------|--------------------------|----------------|--|---|---------------------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | | interventi di supporto alle attività occupazionali | n di interventi di supporto alle attività occupazionali | Relativo (95% CI) | |
| Inserimento lavorativo SEARCH ASD (follow up: medio 12 mesi) | | | | | | | | | | | |
| 1 ¹ studi rando mizzati | grave ^a | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 27/31 (87.1%) | 2/14 (14.3%) | RR 6.1 0 | 73 più per 100 (da 10 più a 100 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
| Inserimento lavorativo -inserimento lavorativo assistito (follow up: medio 24 mesi) | | | | | | | | | | | |
| 1 ² studi osservazionali | grave ^c | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 19/30 (63.3%) | 5/20 (25.0%) | RR 2.5 3 | 38 più per 100 (da 3 più a 100 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
| Mantenimento del posto di lavoro -SEARCH+SE vs SE | | | | | | | | | | | |
| 1 ³ studi osservazionali | grave ^c | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 21/25 (84.0%) | 11/20 (55.0%) | RR 1.5 3 | 29 più per 100 (da 1 meno a 74 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
| Inserimento lavorativo Working Together (follow-up: 3 mesi; misurato con: scala a sei punti; Scala da 0 a 5) | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----|----|---|---|--------------------------------|-------------|
| 1 ⁴ | studi rando mizza ti | grave d | non importa nte | non importa nte | molto grave e | nessu no | 20 | 20 | - | MD 0.85 maggi ore (0.3 inferi ore a 2 maggi ore) | ⊕○ ○○ MOLT O BASSA | CRITI CA |
|----------------|-------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----|----|---|---|--------------------------------|-------------|

Comportamenti problema Working Together (follow-up: 3 mesi; misurato con: SIB-R; Scala da 1 a 5)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----|----|---|---|--------------------------------|-------------|
| 1 ⁴ | studi rando mizza ti | grave d | non importa nte | non importa nte | molto grave e | nessu no | 20 | 20 | - | MD 0.55 maggi ore (1.7 inferi ore a 0.6 maggi ore) | ⊕○ ○○ MOLT O BASSA | CRITI CA |
|----------------|-------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----|----|---|---|--------------------------------|-------------|

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

Spiegazioni

- È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di *performance* e *attrition* bias.
- È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove a causa del campione molto piccolo (<100 partecipanti) e della scarsità di eventi accaduti durante lo svolgimento dello studio (< 100).
- È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di bias a causa del mancato aggiustamento per fattori di confondimento noti.
- È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di performance, detection e attrition bias
- È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove a causa del campione molto piccolo (<100 partecipanti)

Bibliografia

1. Wehman P, Schall CM, McDonough J, Graham C, Brooke V, Riehle JE, Brooke A, Ham W, Lau S, Allen J, Avellone L. Effects of an employer-based intervention on employment outcomes for youth with significant support needs due to autism. *Autism*. 2017 Apr;21(3):276-290. doi: 10.1177/1362361316635826. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27154907.
2. Mawhood L & Howlin P. The outcome of a supported employment scheme for high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Autism*, 1999 3(3), 229-254. <https://doi.org/10.1177/1362361399003003>
3. Schall CM, Wehman P, Brooke V, Graham C, McDonough J, Brooke A, Ham W, Rounds R, Lau S, Allen J. Employment Interventions for Individuals with ASD: The Relative Efficacy of Supported Employment With or Without Prior Project SEARCH Training. *J Autism Dev Disord*. 2015 Dec;45(12):3990-4001. doi: 10.1007/s10803-015-2426-5. PMID: 25791125.
4. Smith DaWalt L, Hickey E, Hudock R, Esler A, Mailick M. Impact of Working Together for adults with autism spectrum disorder: a multifamily group intervention. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct 8;13(1):44. doi: 10.1186/s11689-021-09395-w. PMID: 34625016; PMCID: PMC8499454.

Summary of Findings

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effett o relati vo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|---|--|--|--|--|--|
| | Rischio con assenza di attività interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | Rischio con usare gli interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | | | | |
| Inserimento lavorativo SEARCH ASD follow-up: medio 12 mesi | Popolazione in studio 14 per 100 | 87 per 100 (24 a 100) | RR 6.10 (1.68 a 22.15) | 45 (1 RCT) ¹ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{a, b} | Qualità delle prove molto bassa circa l'efficacia di utilizzare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali - inserimento lavorativo SEARCH ASD. |
| Inserimento lavorativo - inserimento lavorativo assistito follow up: | Popolazione in studio 25 per 100 | 63 per 100 (28 a 100) | RR 2.53 (1.13 a 5.67) | 50 (1 studio osservazionale) ² | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b, c} | Qualità delle prove molto bassa circa l'efficacia di utilizzare interventi di supporto all'inserimen |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|---|---|---------------------------|---|--|--|
| | Rischio con assenza di attività interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali | Rischio con usare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali | | | | |
| medio 24 mesi | | | | | | to lavorativo e alle attività occupazionali nell'inserimento lavorativo - inserimento lavorativo assistito. |
| Mantenimento del posto di lavoro - SEARCH+SE vs SE | Popolazione in studio 55 per 100 | 84 per 100 (54 a 100) | RR 1.53 (0.99 a 2.35) | 45 (1 studio osservazionale) ³ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c} | Qualità delle prove molto bassa circa l'efficacia di utilizzare gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali nel mantenimento del posto di lavoro |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effett o relati vo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|---|--|--|-----------------------------------|---|---|
| | Rischio con assenza di attività interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | Rischio con usare gli interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | | | | |
| | | | | | | SEARCH+SE vs SE. |
| Inserimento lavorativo Working Together misurato con: scala a sei punti Scala da: 0 a 5 follow-up: 3 mesi | The mean inserimento lavorativo Working Together was 0 | MD 0.85 higher (0.3 lower to 2 higher) | - | 40 (1 RCT) ⁴ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{d,e} | Qualità delle prove molto bassa circa l'efficacia di utilizzare gli interventi di supporto all'inseriment o lavorativo e alle attività occupazionali - inserimento lavorativo Working together. |
| Comportamen ti problema Working Together misurato con: SIB-R Scala da: 1 to 5 | The mean comportament i problema Working Together was 0 | MD 0.55 lower (1.7 lower to 0.6 higher) | - | 40 (1 RCT) ⁴ | ⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{d,e} | Qualità delle prove molto bassa circa l'efficacia di utilizzare gli interventi di supporto all'inseriment |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effett o relati vo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|----------------------|---|--|--|-----------------------------------|--|--|
| | Rischio con assenza di attività interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | Rischio con usare gli interventi di supporto all'inserime nto lavorativo e alle attività occupazion ali | | | | |
| follow-up: 3 mesi | | | | | | o lavorativo e alle attività occupazionali nel migliorare i comportamen ti problema – Working together |

Bibliografia

1. Wehman P, Schall CM, McDonough J, Graham C, Brooke V, Riehle JE, Brooke A, Ham W, Lau S, Allen J, Avellone L. Effects of an employer-based intervention on employment outcomes for youth with significant support needs due to autism. *Autism*. 2017 Apr;21(3):276-290. doi: 10.1177/1362361316635826. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27154907.
2. Mawhood L & Howlin P. The outcome of a supported employment scheme for high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Autism*, 1999 3(3), 229-254. <https://doi.org/10.1177/1362361399003003>
3. Schall CM, Wehman P, Brooke V, Graham C, McDonough J, Brooke A, Ham W, Rounds R, Lau S, Allen J. Employment Interventions for Individuals with ASD: The Relative Efficacy of Supported Employment With or Without Prior Project SEARCH Training. *J Autism Dev Disord*. 2015 Dec;45(12):3990-4001. doi: 10.1007/s10803-015-2426-5. PMID: 25791125.

4. Smith DaWalt L, Hickey E, Hudock R, Esler A, Mailick M. Impact of Working Together for adults with autism spectrum disorder: a multifamily group intervention. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct 8;13(1):44. doi: 10.1186/s11689-021-09395-w. PMID: 34625016; PMCID: PMC8499454.

Spiegazioni

- a. È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di performance e attrition bias
- b. È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove a causa del campione molto piccolo (<100 partecipanti) e molti pochi eventi (< 100)
- c. È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di bias a causa del non aggiustamento per fattori di confondimento noti
- d. È stata abbassata di un livello la fiducia delle prove per alto rischio di performance, detection e attrition bias
- e. È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove a causa del campione molto piccolo (<100 partecipanti)

Valutazione dell'analisi economica

(Drummond MF, Schulper MJ, Claxton K, Stottard GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th Edition, Oxford University Press, 2015*).

Mavranzouli I, Megnin-Viggars O, Cheema N, Howlin P, Baron-Cohen S, Pilling S. The cost-effectiveness of supported employment for adults with autism in the United Kingdom. *Autism*. 2014;18(8):975-84.

| | |
|---|--|
| Il problema è stato inquadrato correttamente? | È stata sottolineata la rilevanza sociale dell'elevato tasso di disoccupazione delle persone nello spettro autistico in età adulta. Nel 2008 il tasso di occupazione era del 15% negli UK, generalmente riferito a lavori a bassa competenza e con salari minimi. |
| Le alternative considerate sono quelle rilevanti? | Il modello analitico decisionale ha confrontato il supporto occupazionale con i servizi di assistenza sociale. Pertanto, è da considerarsi rilevante anche nella situazione attuale. |
| Come giudicare la qualità dei dati a sostegno dell'efficienza? | I dati sono stati tratti da uno studio osservazionale controllato condotto nell'area londinese in 50 individui con diagnosi confermata di disturbo dello spettro autistico, con QI \geq 70. L'esito considerato è stato l'ottenimento di un posto di lavoro e la durata in settimane in un arco temporale fino a 8 anni. Sono stati adottati i valori di utilità già riconosciuti dalla agenzia sanitaria inglese (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE). |
| Sono stati individuati i costi rilevanti per ogni alternativa? | Nell'analisi primaria sono stati inclusi solo i costi diretti relativi al supporto occupazionale e i servizi sociali giornalieri. Nelle analisi secondarie sono stati considerati i costi diretti sanitari sostenuti dal NHS inglese per i disturbi psichiatrici. |
| I costi e i benefici sono stati quantificati correttamente? | I benefici, numero di settimane di occupazione e QALY, sono stati stimati in base ad uno studio osservazionale controllato, che non è stato possibile reperire. I costi sono stati determinati in base a riferimenti nazionali aggiornati al 2012. |
| I valori dei costi e benefici sono credibili? | Credibili in relazione alla rappresentatività delle fonti usate. La ridotta numerosità dei pazienti può essere considerato un limite significativo. |
| I costi e benefici sono stati attualizzati? | Il tasso di sconto è stato stimato pari al 3,5% su un orizzonte temporale di 17 mesi per l'intervento e un follow-up di 8 anni. |
| I costi e i benefici di ciascuna alternativa sono stati correttamente rapportati fra loro? | Risposta affermativa. |
| La sensibilità dei risultati a variazioni dei parametri è stata esaurientemente analizzata? | Condotta un'analisi di sensibilità a una via variando $\pm 40\%$ i costi relativi al supporto occupazionale. |
| Come giudicare le conclusioni degli autori? | Le conclusioni degli Autori rispecchiamo i risultati della valutazione economica. |

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sugli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali inelle PcASD adulte ha determinato l'assenza di conflitti di interesse. Pertanto, tutti i membri del panel hanno partecipato alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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. La raccomandazione prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 165 stakeholder abilitati, 15 (9%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica e hanno risposto ai questionari predisposti per le 3 raccomandazioni; 14 stakeholder su 165 (8,5%) hanno risposto al questionario predisposto per l'indicazione di buona pratica.

Dei 15 stakeholder che hanno partecipato, 8 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (17,6%), 5 associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (29,4 %), 2 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (47,1), 0 istituti di ricerca pubblici o privati. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa agli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività' occupazionali

| Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|------------------------------|
| La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,8 |

| | | |
|--|---|-----|
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 4,6 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 4,3 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 4,4 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | 4,5 |

| N. | Nome stakeholder | Commenti | Risposta del Panel |
|----|--|---|--|
| 1 | AMICO-DI | - | |
| 2 | Ambulatorio Minori Fondazione Sospiro | - | |
| 3 | ACT-Italia | - | |
| 4 | A.I.T.O. Associazione Italiana dei Terapisti Occupazionali | - | |
| 5 | Società Italiana Disturbi del Neurosviluppo | - | |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | vitautismo | - | |
| 8 | AlTeRP | - | |
| 9 | AlOrAO | - | |
| 10 | Forum Italiano Diritti Autismo | - | |
| 11 | ANGSA APS Onlus | - | |
| 12 | Gruppo Asperger onlus | <p>L'allegato tecnico contiene delle traduzioni improprie dall'inglese all'italiano (conditional recommendation è raccomandazione condizionale non condizionata perché sottoposta a condizioni e non a condizionamento, design è modello non disegno, moderate è media, confidence è fiducia, eligible è ammissibili, serious è grave...).</p> <p>Esiste uno studio IPS per l'autismo, che è sfuggito alla ricerca in letteratura: McLaren J, Lichtenstein JD, Lynch D, Becker D, Drake R. Individual Placement and Support for People with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Program. Adm Policy Ment Health. 2017 May;44(3):365-</p> | <p>Il gruppo di lavoro della Lg aveva già verificato le terminologie suggerite e conferma che alcune delle traduzioni proposte non sono state accettate, relativamente ai termini <i>conditional</i>, <i>moderate</i>, <i>eligible</i>. Altri termini non sono presenti nel testo narrativo che accompagna la pubblicazione della raccomandazione e concorda sulle traduzioni (<i>serious</i>), altre sono presenti e sono state corrette (design, disegno). L'articolo è stato sottoposto alla valutazione dell'ErT. Il disegno di ricerca dello studio è definibile come studio osservazione di una serie di casi, tuttavia non è presente il gruppo di controllo. Per tale ragione, lo studio non risulta includibile nel corpo delle prove, come indicato dai criteri stabiliti nel protocollo di revisione sistematica.</p> |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | 373. doi: 10.1007/s10488-017-0792-3. PMID: 28176032. | |
| 13 | AITNE-Associazione Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva | - | |
| 14 | FLI - Federazione Logopedisti Italiani | - | |
| 15 | apri | <p>Valgono le osservazioni fatte in precedenza.</p> <p>Si aggiunga che per molte PcA l'ozio e la noia costituiscono una situazione che favorisce l'insorgenza di comportamenti problema. L'inclusione in un lavoro, confacente per tipologia e per durata settimanale alla diversissima situazione delle PcA fra loro, può dare loro il senso della vita e la soddisfazione di realizzare qualcosa di buono. Si deve tendere a realizzare il lavoro in ambiente comune, unico modo per includerli nella società e per evitare che restino confinati in residenze per tutta la giornata.</p> | <p>Commento su cui il panel concorda e segnala di aver trattato l'argomento all'interno della documentazione.</p> |

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, i commenti sono stati valutati e il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida per la diagnosi e il trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di utilizzare** gli interventi di supporto all'inserimento lavorativo e alle attività occupazionali in adulti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Bibliografía

- Beyer A, Woolway G, Beyer S, Vigna E, Meek A. Project search outcomes on work related anxiety and quality of life for young people with intellectual disability and/or ASD. *J Intellect Disabil Res* 2019 (Vol. 63, No. 7, pp. 855-855). 111 River st, Hoboken 07030-5774 NJ USA: WILEY.
- Beyer S, Meek A, Davies A. Supported work experience and its impact on young people with intellectual disabilities, their families and employers. *Adv. Ment. Health Intellect. Disabil* 2016 ISSN: 2044-1282 DOI: 10.1108/AMHID-05-2014-0015
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2015 Oxford university press.
- Dudley C, Nicholas DB, Zwicker J. What do we know about improving employment outcomes for individuals with Autism Spectrum Disorder? *SPP Research Paper*, 2015 8(32).
- Fernández MM, Traver MTB, Fustes ML. ¿ Cómo ayudan los compañeros de trabajo a los empleados con discapacidad intelectual? Una experiencia de coaching laboral en empleo con apoyo. *Rev. Esp. Orientac. Psicopedag* 2017 28(1), 51-71. <https://doi.org/10.5944/reop.vol.28.num.1.2017.19358>
- García-Villamizar D & Muela Morente C. Propiedades psicométricas de al Childhood Autism Rating Scale (CARS) como instrumento diagnóstico de los adultos autistas en el ámbito laboral. *Revista de psicología general y aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, ISSN 0373-2002, Vol. 53, Nº. 3, 2000, págs. 515.
- García-Villamizar D, Hughes C. Supported employment improves cognitive performance in adults with Autism. *J Intellect Disabil Res*. 2007 Feb;51(Pt 2):142-50. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00854.x. PMID: 17217478.
- Gentry T, Kriner R, Sima A, McDonough J, Wehman P. Reducing the need for personal supports among workers with autism using an iPod Touch as an assistive technology: delayed randomized control trial. *J Autism Dev Disord*. 2015 Mar;45(3):669-84. doi: 10.1007/s10803-014-2221-8. PMID: 25212414.
- Giarelli E, Ruttenberg J, Segal A. Bridges and barriers to successful transitioning as perceived by adolescents and young adults with Asperger syndrome. *J Pediatr Nurs*. 2013 Nov-Dec;28(6):563-74. doi: 10.1016/j.pedn.2012.12.010. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23541737.
- Griffith GM, Totsika V, Nash S, Hastings RP. 'I just don't fit anywhere': support experiences and future support needs of individuals with Asperger syndrome in middle adulthood. *Autism*. 2012 Sep;16(5):532-46. doi: 10.1177/1362361311405223. Epub 2011 May 24. PMID: 21610188.

- Hedley D, Uljarević M, Cameron L, Halder S, Richdale A, Dissanayake C. Employment programmes and interventions targeting adults with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Autism*. 2017 Nov;21(8):929-941. doi: 10.1177/1362361316661855. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27542395.
- Howlin P, Alcock J, Burkin C. An 8 year follow-up of a specialist supported employment service for high-ability adults with autism or Asperger syndrome. *Autism*. 2005 Dec;9(5):533-49. doi: 10.1177/1362361305057871. PMID: 16287704.
- Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Jun;52(6):572-81.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2013.02.017. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23702446.
- Keel JH, Mesibov GB, Woods AV. TEACCH-supported employment program. *J Autism Dev Disord*. 1997 Feb;27(1):3-9. doi: 10.1023/a:1025813020229. PMID: 9018578.
- Khalifa G, Sharif Z, Sultan M, Di Rezze B. Workplace accommodations for adults with autism spectrum disorder: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2020 May;42(9):1316-1331. doi: 10.1080/09638288.2018.1527952. Epub 2019 Feb 3. PMID: 30714420.
- Mavranouli I, Meginn-Viggars O, Cheema N, Howlin P, Baron-Cohen S, Pilling S. The cost-effectiveness of supported employment for adults with autism in the United Kingdom. *Autism*. 2014 Nov;18(8):975-84. doi: 10.1177/1362361313505720. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24126866; PMCID: PMC4230968.
- Mawhood L & Howlin P. The outcome of a supported employment scheme for high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Autism*, 1999 3(3), 229-254. <https://doi.org/10.1177/1362361399003003>
- Meek A, Beyer S, Vigna E. Outcomes of the engage to change project search scheme in wales over its first three years. *J Intellect Disabil Res* 2019 Vol. 63, No. 7, pp. 855-855 111 River St. Hoboken 070305774, NJ USA: Wiley
- Morgan L, Leatzow A, Clark S, Siller M. Interview skills for adults with autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014 Sep;44(9):2290-300. doi: 10.1007/s10803-014-2100-3. PMID: 24682707.
- Newman L, Wagner M, Knokey AM, Marder C, Nagle K, Shaver D, Wei X. The Post-High School Outcomes of Young Adults with Disabilities up to 8 Years after High School: A Report from the National Longitudinal Transition Study-2 (NLTS2). NCSER 2011-3005. *National Center for Special Education Research* 2011. Nicholas DB, Attridge M, Zwaigenbaum L, Clarke M. Vocational support approaches in autism spectrum disorder: a synthesis review of the literature. *Autism*. 2015 Feb;19(2):235-45. doi: 10.1177/1362361313516548. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24449603.

- Rashid M, Thompson-Hodgetts S, Nicholas D. Building employers' capacity to support vocational opportunities for adults with developmental disabilities: A synthesis review of grey literature. *J Dev Disabil*. 2018;23(3):31-45. ISSN:1188-9136
- Roux AM, Shattuck PT, Cooper BP, Anderson KA, Wagner M, Narendorf SC. Postsecondary employment experiences among young adults with an autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep;52(9):931-9. doi: 10.1016/j.jaac.2013.05.019. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23972695; PMCID: PMC3753691.
- Schall CM, Wehman P, Brooke V, Graham C, McDonough J, Brooke A, Ham W, Rounds R, Lau S, Allen J. Employment Interventions for Individuals with ASD: The Relative Efficacy of Supported Employment With or Without Prior Project SEARCH Training. *J Autism Dev Disord*. 2015 Dec;45(12):3990-4001. doi: 10.1007/s10803-015-2426-5. PMID: 25791125.
- Scott M, Falkmer M, Falkmer T, Girdler S. Evaluating the Effectiveness of an Autism-Specific Workplace Tool for Employers: A Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Oct;48(10):3377-3392. doi: 10.1007/s10803-018-3611-0. PMID: 29767376.
- Shattuck PT, Wagner M, Narendorf S, Sterzing P, Hensley M. Post-high school service use among young adults with an autism spectrum disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):141-6. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.279. PMID: 21300654; PMCID: PMC3097532.
- Smith MJ, Fleming MF, Wright MA, Losh M, Humm LB, Olsen D, Bell MD. Brief report: vocational outcomes for young adults with autism spectrum disorders at six months after virtual reality job interview training. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3364-9. doi: 10.1007/s10803-015-2470-1. PMID: 25986176; PMCID: PMC4772401.
- Smith MJ, Ginger EJ, Wright K, Wright MA, Taylor JL, Humm LB, Olsen DE, Bell MD, Fleming MF. Virtual reality job interview training in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct;44(10):2450-63. doi: 10.1007/s10803-014-2113-y. PMID: 24803366; PMCID: PMC4167908.
- Smith DaWalt L, Hickey E, Hudock R, Esler A, Mailick M. Impact of Working Together for adults with autism spectrum disorder: a multifamily group intervention. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct;8;13(1):44. doi: 10.1186/s11689-021-09395-w. PMID: 34625016; PMCID: PMC8499454
- Strickland DC, Coles CD, Southern LB. JobTIPS: a transition to employment program for individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013 Oct;43(10):2472-83. doi: 10.1007/s10803-013-1800-4. PMID: 23494559; PMCID: PMC3706489.
- Taylor JL, McPheeters ML, Sathe NA, Dove D, Veenstra-Vanderweele J, Warren Z. A systematic review of vocational interventions for young adults with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):531-8. doi: 10.1542/peds.2012-0682. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22926170; PMCID: PMC4074624.

Vigna E, Beyer S, Meek A. Employment outcomes of the engage to change project in wales over its first three years. *J. Intellect. Disabil. Res* 2019 (vol. 63, no. 7, pp. 855-855). 111 river st, hoboken 07030-5774, NJ USA: wiley..

Wehman P, Schall CM, McDonough J, Graham C, Brooke V, Riehle JE, Brooke A, Ham W, Lau S, Allen J, Avellone L. Effects of an employer-based intervention on employment outcomes for youth with significant support needs due to autism. *Autism*. 2017 Apr;21(3):276-290. doi: 10.1177/1362361316635826. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27154907.

Wehman PH, Schall CM, McDonough J, Kregel J, Brooke V, Molinelli A, Ham W, Graham CW, Erin Riehle J, Collins HT, Thiss W. Competitive employment for youth with autism spectrum disorders: early results from a randomized clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):487-500. doi: 10.1007/s10803-013-1892-x. PMID: 23893098.

Westbrook JD, Martin FH, Nye C, Fong CJ PROTOCOL: Effectiveness of adult employment assistance services for persons with autism spectrum disorders. *Campbell Syst. Rev* 2010 6(1), 1-29 doi 10.1002/CL2.75

QUALITA' DI VITA NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbe valutare la Qualità di Vita (QdV, o in inglese *whole person*) nella pratica clinica quotidiana attraverso strumenti standardizzati?

Protocollo revisione sistematica

Popolazione

Adulti con ASD che necessitano di differenti gradi di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di capacità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). La diagnosi è in accordo al Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-IV (DSM-IV; American Psychiatric Association, APA, 1994), il DSM-IV-TR (APA, 2000), il DSM5 (APA, 2013) o la Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati-10 (ICD-10; Organizzazione Mondiale della Sanità, 1992) e 11 (ICD-11; Organizzazione Mondiale della Sanità, 2018) o punteggi superiori a una soglia clinica ottenuti utilizzando strumenti per la valutazione di ASD e/o DI.

Intervento

Strumenti validati per valutare la QdV generica (o in inglese *whole person*) in adulti con ASD e/o DI.

Confronto

Non applicabile.

Esiti

Strumenti per la QdV generica (o in inglese *whole person*) utilizzati con adulti con ASD e/o DI

Tipi di studi inclusi

Qualsiasi studio che riporti l'uso di strumenti di valutazione della QdV generica su adulti con ASD e/o DI. Studi di validazione di strumenti di valutazione della QdV generica in popolazioni ASD e/o DI. Sono stati inclusi gli studi che esplorano la valutazione della Qualità di Vita in contesti clinici ed ecologici. Sono state incluse ricerche in paesi a basso, medio e alto reddito.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycInfo e Web of Science dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino all'11 settembre 2022, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca.

Ricerca sistematica delle fonti

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 11 Settembre 2022)

((("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR (((("Asperger's Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger's Diseases"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Disease"[Title/Abstract] OR "Asperger Disorders"[Title/Abstract] OR "Asperger's Disorder"[Title/Abstract] OR "Aspergers Disorder"[Title/Abstract] OR "Asperger's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Aspergers Syndrome"[Title/Abstract] OR "Disorder, Autistic"[Title/Abstract] OR "Disorders, Autistic"[Title/Abstract] OR "Kanner's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner Syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanners Syndrome"[Title/Abstract] OR "Autism, Infantile"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Autism, Early Infantile"[Title/Abstract] OR "Early Infantile Autism"[Title/Abstract] OR "Infantile Autism, Early"[Title/Abstract] OR "Autism Spectrum Disorders"[Title/Abstract] OR 'pervasive development'[Title/Abstract] OR 'pervasive developmental'[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR 'kanner syndromes'[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR 'pdd nos'[Title/Abstract] OR asd[Title/Abstract] OR autism*[Title/Abstract] OR autistic*[Title/Abstract])))) OR (((("Intellectual Disability"[Mesh]) OR ("Intellectual Disabilit*"[Title/Abstract] OR "Intellectual Development Disorder*"[Title/Abstract] OR "Mental Retardation"[Title/Abstract] OR Idiocy[Title/Abstract] OR "Psychosocial Mental Retardation*"[Title/Abstract] OR "Mental Deficienc*"[Title/Abstract])))) AND ((((("Quality of Life"[Mesh]) OR ("quality of life (QoL)"[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "QoL"[Title/Abstract] OR "Life Quality"[Title/Abstract] OR "Health-Related Quality Of Life"[Title/Abstract] OR "Health Related Quality Of Life"[Title/Abstract] OR "HRQOL"[Title/Abstract]) OR ("Comprehensive Quality of Life"[Title/Abstract] OR "Holistic Quality of Life" OR[Title/Abstract])) OR ("Quality of Life Instrument*"[Title/Abstract] OR "assessment of the quality of life"[Title/Abstract] OR "quality of life assessment*"[Title/Abstract] OR "Quality of Life Scale*"[Title/Abstract])))) OR (((("Emotional Well-Being"[Title/Abstract] OR "Emotional Well Being"[Title/Abstract] OR "Well-Being"[Title/Abstract] OR "Well Being"[Title/Abstract] OR "Material Well-Being"[Title/Abstract] OR "Material Well Being"[Title/Abstract] OR "Physical Well-Being"[Title/Abstract] OR "Physical Well Being"[Title/Abstract]))

Embase (1974 to 11 Settembre 2022)

#1 'autism'/exp/mj
#2 'aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'intellectual impairment'/exp/mj
#5 'intellectual impairment' OR 'intellectual disabilit*' OR 'intellectual development disorder*' OR 'mental retardation' OR idiocy OR 'psychosocial mental retardation*' OR 'mental deficienc*':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 OR #6
#8 'quality of life scale'/exp
#9 'quality of life' NEAR/4 scale*
#10 #8 OR #9
#11 #7 AND #10

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2022, Issue 9) in the Cochrane Library

#1MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees
#2('aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*):ti,ab,kw4539
#3#1 OR #2
#4("quality of life"):ti,ab,kw
#5("Life Quality" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life" OR "HQOL" OR "Quality of Life Instrument*" OR "assessment of the quality of life" OR "quality of life assessment*" OR "Quality of Life Scale*") OR "quality of life (QoL)" OR "quality of life" OR "QoL" OR "Life Quality" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life" OR "HQOL" OR "Quality of Life Instrument*" OR "assessment of the quality of life" OR "quality of life assessment*" OR "Quality of Life Scale*" OR "Comprehensive Quality of Life" OR "Holistic Quality of Life" OR "Emotional Well-Being" OR "Emotional Well Being" OR "Well-Being" OR "Well Being" OR "Material Well-Being" OR "Material Well Being" OR "Physical Well-Being" OR "Physical Well Being":ti,ab,kw
#6#4 OR #5
#7#3 AND #6

PsycInfo (1887 to 11 Settembre 2022)

S1 mainsubject(Autism Spectrum Disorders OR autism) OR ab('aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism spectrum disorders' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR autism* OR autistic*)

S2 ab("Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life" OR "Quality of Life Instrument*" OR "assessment of the quality of life" OR "quality of life assessment*" OR "Quality of Life Scale*" OR "Quality of Life Scale*" OR "Comprehensive Quality of Life" OR "Holistic Quality of Life") OR ab("Comprehensive Quality of Life" OR "Holistic Quality of Life" OR "Emotional Well-Being" OR "Emotional Well Being" OR "Well-Being" OR "Well Being" OR "Material Well-Being" OR "Material Well Being" OR "Physical Well-Being" OR "Physical Well Being")

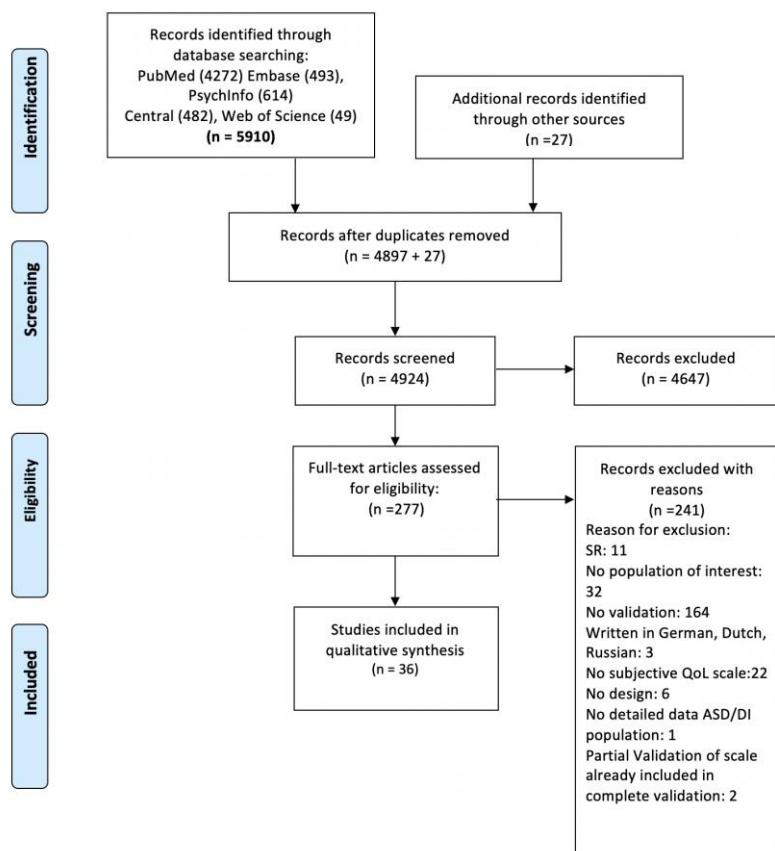
Web of Science (ISI) (1945 to 11 Settembre 2022)

Sono state utilizzate le seguenti parole chiavi:

('aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism OR autistic OR 'Intellectual Disability' OR 'Intellectual Development Disorder' OR 'Mental Retardation' OR 'Idiocy' OR 'Psychosocial Mental Retardation' OR 'Mental Deficiency") AND (quality of life)

Processo di selezione degli studi e risultati

PRISMA flow-chart



Nota: Viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD e/o DI;
- Intervento: Strumenti validati per valutare la QdV generica in adulti con ASD e/o DI.

- Confronto: Non applicabile.
- Outcome: strumenti per la QdV utilizzati con adulti con ASD e/o DI
- Disegno di studio: studi di validazione della QdV generica

Tabelle studi esclusi

| Referenza | Motivo di esclusione* |
|--|---|
| Al-Farsi 2022 Quality of Life among Caregivers of children with Autism Spectrum Disorders, Intellectual Disability, and Typical Development | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Alnahdi 2021 Psychometric Properties of the Beach Center Family Quality of Life Scale: Arabic Version | Non popolazione di interesse |
| Amanullah 2020 An overview of autism in the elderly | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Arias 2018 Does Quality of Life Differ for Children With Autism pectrum Disorder and Intellectual Disability Compared to Peers Without Autism? | Non popolazione di interesse |
| Auld 2022 Daily living skills of autistic adolescents and young adults: A scoping review | Scala QoL no soggettiva |
| Ayres 2018 A systematic review of quality of life of adults on the autism spectrum | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Badia 2012 Adaptation and Validation of the Spanish Version of the Leisure Assessment Inventory | Scala QoL no soggettiva |
| Bailey 2021 COVID-19 impact on psychological outcomes of parents, siblings and children with intellectual disability: longitudinal before and during lockdown design | Scala QoL no soggettiva |
| Baker 2019 Development of the Guernsey community participation and leisure assessment—Revised (GCPA-R) | Scala QoL no soggettiva |
| Baker 2020 Development of the Guernsey community participation and leisure assessment—Revised (GCPA-R) | Scala QoL no soggettiva |
| Balboni 2013 The assessment of the quality of life of adults with intellectual disability: The use of self-report and report of others assessment strategies | Validazione parziale di scala già inclusa in validazione completa |
| Balboni 2019 Influence of adaptive behaviour on the quality of life of adults with intellectual and developmental disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Balcells-Balcells 2020 The Spanish Family Quality of Life Scales under and over 18 Years Old: Psychometric Properties and Families' Perceptions | Non popolazione di interesse |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Beadle-Brown 2005 | Long-Term Outcome for People With Severe Intellectual Disabilities: Impact of Social Impairment | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Beadle-Brown 2016 | Quality of Life and Quality of Support for People with Severe Intellectual Disability and Complex Needs | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bennett 2005 | Providing Care for adults with Autistic Spectrum Disorders in Learning Disability Services: Needs-based or Diagnosis-driven? | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Berastegui 2021 | The reporters' agreement in assessing the quality of life of young people with intellectual disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2006 | Quality of life for people with intellectual disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2011 | Relationship between individual quality of life and family quality of life for people with intellectual disability living in Italy | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2013 | Quality of life and living arrangements for people with intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2015 | The Person-Centered Health model in Intellectual Developmental Disorders/Intellectual Disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2016 | La qualità di vita nelle persone con disabilità intellettiva e disturbo dello spettro autistico a basso funzionamento | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2017 | Impact of severe intellectual disability on proxy instrumental assessment of quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bertelli 2020 | The Relationship Between Spiritual Life and Quality of Life in People with Intellectual Disability and/or Low-Functioning Autism Spectrum Disorders | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Billstedt 2011 | Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bishop-Fitzpatrick 2016 | Characterizing Objective Quality of Life and Normative Outcomes in Adults with Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Latent Class Analysis | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bishop-Fitzpatrick 2017 | Participation in Recreational Activities Buffers the Impact of Perceived Stress on Quality of Life in Adults With Autism Spectrum Disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bishop-Fitzpatrick 2018 | The combined impact of social support and perceived Stress on Quality of Life in Adults With Autism Spectrum Disorder and without intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Bolbocean 2022 | Health-Related Quality of Life in Pediatric Patients with Syndromic Autism and their Caregivers | Non popolazione di interesse |
| Bolbocean 2022 | COVID-19 Induced Environments, Health-Related Quality of Life Outcomes and Problematic Behaviors: Evidence from Children with Syndromic Autism Spectrum Disorders | Non popolazione di interesse |

| | | |
|--------------------|--|---|
| Bose 2021 | Development of a quality-of-life survey for patients with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a rare disorder of GABA metabolism | Non popolazione di interesse |
| Braden 2022 | Quality of life in adults with autism spectrum disorder: influence of age, sex, and a controlled, randomized mindfulness-based stress reduction pilot intervention | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Brown 1998 | The Effects of Quality Life Models on the Development of Research and Practice in the field of Down Syndrome | Non popolazione di interesse |
| Brown 2001 | Quality of life - Ageing and Down syndrome | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Brown 2005 | The application of quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Brown 2013 | Quality of life indicators for individuals with intellectual disabilities: extending current practice | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Brown 2019 | Development of the Caregiver Evaluation of Quality of Life Scales for Autism Spectrum Disorders | Non popolazione di interesse |
| Brown 2020 | Life planning for people with neurodevelopmental and intellectual disability: effective support, quality of life, and community engagement | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Buntinx 2008 | The logic of relations and the logic of management | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Burgess 2002 | Quality of Life for People with Autism: Raising the Standard for Evaluating Successful Outcomes | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Carbó-Carreté 2016 | A Structural Equation Model of the relationship between physical activity and quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Carbó-Carreté 2019 | Impact of the intellectual disability severity in the Spanish Personal Outcomes Scale | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Carbó-Carreté 2020 | Eliminate the effect of severity of the Personal Outcomes Scale: Linear regression in persons with intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Caron 2021 | Sociocultural context and autistics' quality of life: A comparison between Québec and France | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Castro 2017 | Adjustment of the Integral Scale of life Quality in persons with intellectual disability and the development in Chilean population | Validazione parziale di scala già inclusa in validazione completa |
| Chiang 2014 | Factors associated with quality of life in individuals with autism spectrum disorders: A review of literature | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Chisholm 2019 | A cross-sectional examination of the clinical significance of autistic traits in individuals experiencing a first episode of psychosis | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|-------------------|---|--|
| Chou 2007 | Quality of life of adults with intellectual disabilities who live with families in Taiwan | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Chou 2011 | Outcomes of a new residential scheme for adults with intellectual disabilities in Taiwan: a 2-year follow-up | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Chou 2020 | Awareness of Sexual Rights and Empowerment: Quantitative and Qualitative Evaluation of a Sexual Health Intervention for Adults with Intellectual disability | Scala QoL no soggettiva |
| Ciobanu 2012 | Asperger syndrome with recurrent psychosis in adulthood | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Claes 2012 | The influence of supports strategies, environmental factors, and client characteristics on quality of life-related personal outcomes | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Clarke 2021 | Work and well-being: Vocational activity trajectories in young adults with autism spectrum disorder | Scala QoL no soggettiva |
| Corbera 2021 | Predictors of Social Functioning and Quality of Life in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Craig 1998 | Quality of life in high-functioning autistic adults: Reconceptualizing outcome | Non designo di studio di interesse |
| Cuesta Gómez 2018 | Argentine adaptation of the Quality of Life Indicators guide for organizations that support people with autistic spectrum disorders | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Davies 2020 | An evaluation of outcomes for service users with an intellectual disability admitted to an assessment and treatment unit | Nessuna validazione di una scala specifica |
| DaWalt 2019 | Friendships and Social Participation as Markers of Quality of Life of Adolescents and Adults with Fragile X Syndrome and Autism | Non popolazione di interesse |
| Deroche 2015 | Development of a tool to describe overall health, social independence and activity limitation of adolescents and young adults with disability | Non popolazione di interesse |
| Deserno 2017 | Multicausal systems ask for multicausal approaches: A network perspective on subjective well-being in individuals with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Deserno 2019 | Sleep Determines Quality of Life in Autistic Adults: A Longitudinal Study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Dijkhuis 2016 | Self-regulation and quality of life in high functioning young adults with autism | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Dubreucq 2019 | Self-stigma in serious mental illness and autism spectrum disorder: Results from the REHABase national psychiatric rehabilitation cohort | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Duffels 2009 | Down patients with Eisenmenger syndrome: Is bosentan treatment an option? | Non popolazione di interesse |
| Duffels 2009 | Effect of Bosentan on Exercise Capacity and Quality of Life in Adults With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease With and Without Down's Syndrome | Non popolazione di interesse |
| Duvdevany 2008 | Do persons with intellectual disability have a social life? The Israeli reality | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Eapen 2014 | Conceptualisation and Development of a Quality of Life Measure for Parents of Children with Autism Spectrum Disorder | Non popolazione di interesse |
| Eapen 2016 | Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome | Non popolazione di interesse |
| Eisinger 2022 | Intellectual Disability Profiles, Quality of Life and Maladaptive Behavior in Deaf Adults: An Exploratory Study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Elks 2020 | Remarkable similarities in four list theories of a good life for people with intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Enderman 2013 | Predictors of health-related and global quality of life among young adults with difficult-to-treat epilepsy and mild intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Endermann 2006 | Quality of life among people with epilepsy and mild intellectual disabilities in residential care | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Erez 2020 | Quality of life: A universal or a disability specific concept? | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Evers 2022 | Conceptualization of quality of life in autistic individuals | Non designo di studio di interesse |
| Felce 1997 | Defining and applying the concept of quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Felicia Operto 2017 | Long-term outcome of autistic spectrum disorder: a retrospective case study in a southern Italian region | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Fellinger 2021 | Is it feasible to assess self-reported quality of life in individuals who are deaf and have intellectual disabilities? | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Fernández-Ávalos 2020 | Quality of Life and Concerns in Parent Caregivers of Adult Children Diagnosed with Intellectual Disability: A Qualitative Study | Non popolazione di interesse |
| Friedman 2018 | Direct Support Professionals and Quality of Life of People With Intellectual and Developmental Disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Friedman 2020 | Quality of Life Outcome and Support Disparities Among People With More Severe Impairments | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Gal 2015 | Integration in the Vocational World: How Does It Affect Quality of Life and Subjective Well-Being of Young Adults with ASD | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Galli Carminati 2017 | "Residential placement and quality of life for adults with severe autism spectrum disorders and severe-to-profound intellectual disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|--------------------|---|--|
| García 2020 | Communication Support Needs in Adults with Intellectual Disabilities and Its Relation to Quality of Life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Gardner 2005 | Attainment of Personal Outcomes by People With Developmental Disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Gerber 2011 | Comparing residential programmes for adults with autism spectrum disorders and intellectual disability: outcomes of challenging behaviour and quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Gerber 2008 | Quality of Life of Adults with Pervasive Developmental Disorders and Intellectual Disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Geurts 2020 | Ageing and heterogeneity regarding autism spectrum conditions: a protocol paper of an accelerated longitudinal study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Gomez 2020 | Addressing Quality of Life of Children With Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability | Non popolazione di interesse |
| Gomez 2022 | Quality of life in people with intellectual and developmental disabilities | Non designo di studio di interesse |
| Graham Holmes 2020 | A Lifespan Approach to Patient-Reported Outcomes and Quality of Life for People on the Autism Spectrum | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Grove 2018 | Special Interests and Subjective Wellbeing in Autistic Adults | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Helles 2017 | Asperger syndrome in males over two decades: Quality of life in relation to diagnostic stability and psychiatric comorbidity | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Hensel 2002 | Subjective judgements of quality of life: a comparison study between people with intellectual disability and those without disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Hesselmark 2014 | Group cognitive behavioural therapy and group recreational activity for adults with autism spectrum disorders: A preliminary randomized controlled trial | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Higashida 2022 | My autism and my desired quality of life | Non designo di studio di interesse |
| Hoffman 2019 | The effect of technology assisted therapy for intellectually and visually impaired adults suffering from separation anxiety: Conquering the fear | Scala QoL no soggettiva |
| Horovitz 2014 | The relationship between Axis I psychopathology and quality of life in adults with mild to moderate intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Humphreys 2020 | Dimensions of group home culture as predictors of quality-of-life outcomes | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|----------------------|--|---|
| Jacoby 2022 | Modelling quality of life in children with intellectual disability using regression trees | Non popolazione di interesse |
| Janssen 2005 | Perspectives on quality of life of people with intellectual disabilities: The interpretation of discrepancies between clients and caregivers | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Jenaro 2005 | Cross-cultural study of person-centred quality of life domains and indicators: a replication | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Jennes Coussens 2006 | The quality of life of young men with Asperger syndrome | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Kamio 2012 | A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with high-functioning autism spectrum disorders | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Kamp-becker 2010 | Health-related quality of life in adolescents and young adults with high functioning autism-spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Kandalaft 2021 | Brief report: Changes in quality of life and social functioning during vocational program – a pilot study of autistic adults | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Kapp 2018 | Social Support, Well-being, and Quality of Life Among Individuals on the Autism Spectrum | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Keith 2005 | theoretic discussion about domain of QoL . No validation or use of specific scale reported in a of given population | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Klang 2022 | The impact of schizotypy on quality of life among adults with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Knuppel 2018 a | Quality of life in adolescents and adults with autism spectrum disorder: Results from a nationwide Danish survey using self reports and parental proxy-reports | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Koch 2015 | Proxy and self-reported Quality of Life in adults with intellectual disabilities: Impact of psychiatric symptoms, problem behaviour, psychotropic medication and unmet needs | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Koslowski 2016 | Effectiveness of interventions for adults with mild to moderate intellectual disabilities and mental health problems: systematic reviews and meta-analysis | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| La Chapelle 2005 | The relationship between quality of life and self-determination: an international study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Lante 2014 | Embedding sustainable physical activities into the everyday lives of adults with intellectual disabilities: a randomised controlled trial | Scala QoL no soggettiva |
| Lawson 2020 | Cross sectional and longitudinal predictors of quality of life in autistic individuals from adolescence to adulthood: the role of mental health and sleep quality | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Le Corfec 2020 | Quality of Life of Siblings of Children with Autism Spectrum Disorder: A literature review | Non popolazione di interesse |

| | | |
|-------------|--|---|
| Leader 2018 | An Investigation of Gelotophobia in Individuals with a Diagnosis of High-Functioning Autism Spectrum Disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Leader 2021 | Quality of life, gastrointestinal symptoms, sleep problems, social support, and social functioning in adults with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Leader 2021 | Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Gastrointestinal Symptoms, Sleep Problems, Challenging Behavior, Adaptive Behavior, and Quality of Life in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder | Non popolazione di interesse |
| Leader 2021 | Comorbid Psychopathology, Challenging Behavior, Sensory Issues, Adaptive Behavior and Quality of Life in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder | Non popolazione di interesse |
| Leader 2021 | Comorbid Feeding and Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior, Sensory Issues, Adaptive Functioning and Quality of Life in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder | Non popolazione di interesse |
| Levy 2010 | Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry | Scala QoL no soggettiva |
| Liang 2009 | Anterior Corpus Callosotomy in Patients with Intractable Generalized Epilepsy and Mental Retardation | Non popolazione di interesse |
| Liang 2010 | Anterior temporal lobectomy combined with anterior corpus callosotomy in patients with temporal lobe epilepsy and mental retardation | Non popolazione di interesse |
| Lin 2014 | Quality of Life of Taiwanese Adults with Autism Spectrum Disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Lin 2019 | Quality of life and its related factors for adults with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Lloyd 2007 | Modeling community-based, self-help mental health rehabilitation reform | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Louw 2018 | Enhancing social inclusion of young adults with intellectual disabilities: A systematic review of original empirical studies | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Louw 2019 | Quality of life of young adults with intellectual disabilities with the support of assistive technology | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Louw 2019 | Enhancing social inclusion of young adults with intellectual disabilities: A systematic review of original empirical studies | Scala QoL no soggettiva |
| Lunsky 2001 | Association between perceived social support and strain, and positive and negative outcome for adults with mild intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Lyons 2005 | The Life Satisfaction Matrix: an instrument and procedure for assessing the subjective quality of life of individuals with profound multiple disabilities | Non popolazione di interesse |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| Maes 2007 | Quality-enhancing interventions for people with profound intellectual and multiple disabilities: A review of the empirical research literature | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Maestro-Gonzalez 2018 | Quality of life as assessed by adults with cerebral palsy | Non popolazione di interesse |
| Mansell 2009 | Dispersed or clustered housing for adults with intellectual disability: A systematic review | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Martin 2005 | An exploratory study of assertive community treatment for people with intellectual disability and psychiatric disorders: conceptual, clinical, and service issues | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Martin 2009 | Best clinical and research practice in adults with an intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Mason 2018 | Predictors of Quality of Life for Autistic Adults | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Mason 2022 | The role of alexithymia and autistic traits in predicting quality of life in an online sample | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Mc Carron 2019 | Effect of deinstitutionalisation on quality of life for adults with intellectual disabilities: a systematic review | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Mc Clean 2007 | An evaluation of positive behavioural support for people with very severe challenging behaviours in community-based settings | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Mc Conachie 2019 | What Is Important in Measuring Quality of Life? Reflections by Autistic Adults in Four Countries | Nessuna validazione di una scala specifica |
| McCausland 2019 | The nature and quality of friendship for older adults with an intellectual disability in Ireland | Scala QoL no soggettiva |
| McClean 2012 | An evaluation of an intervention sequence outline in positive behaviour support for people with autism and severe escape-motivated challenging behaviour * | Nessuna validazione di una scala specifica |
| McDonald 2020 | Correction to: Discriminative and Criterion Validity of the Autism Spectrum Identity Scale (ASIS) | Scala QoL no soggettiva |
| McLean 2021 | The Impact of Sleep Quality on Quality of Life for Autistic Adults | Nessuna validazione di una scala specifica |
| McQuaid 2022 | Increased perceived stress is negatively associated with activities of daily living and subjective quality of life in younger, middle, and older autistic | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Missotten 2016 | Dementia-specific quality of life instruments: a conceptual analysis | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Montrenes 2019 | How can pharmacotherapy impact the quality of life of individuals with high functioning autism | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|--------------------|---|--|
| Morrisse 2013 | Quality of Life in Persons with Intellectual Disabilities and Mental Health Problems: An Explorative Study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Moss 2017 | Child and Adult Factors Related to Quality of Life in Adults with Autism | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Nadig 2018 | Results of a RCT on a Transition Support Program for Adults with ASD: Effects on Self-Determination and Quality of Life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Neely-Barnes 2008 | Does Choice Influence Quality of Life for People With Mild Intellectual Disabilities? | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Northway 2003 | Quality of life as a concept for developing learning disability nursing practice? | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Nota 2006 | Quality of life in adults with an intellectual disability: the Evaluation of Quality of Life Instrumen | Scala QoL no soggettiva |
| Nota 2007 | Self-determination, social abilities and the quality of life of people with intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Oakley 2020 | How do core autism traits and associated symptoms relate to quality of life? Findings from the Longitudinal European Autism Project | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Otrebski 2005 | Variables influencing the ratings of importance and use of quality of life domains and indicators by Polish professionals | Scala QoL no soggettiva |
| Parisi 2016 | The quality of life in girls with Rett syndrome | Non popolazione di interesse |
| Park 2019 | Disability, functioning and quality of life among treatment-seeking young autistic adults and its relation to anxiety, depression, stress | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Park 2020 | Validation of the 21-item Depression, Anxiety, and Stress Scales (DASS-21) in individuals with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Patras 2018 | Organizational performance focused on users' quality of life: The role of service climate and "contribution-to-others" wellbeing beliefs | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Penhallow 2016 | Long term predictors of quality of life for adults with genetic syndromes | Non popolazione di interesse |
| Perez-Cruzado 2013 | Improving Adherence Physical Activity with a Smartphone Application Based on Adults with Intellectual Disabilities (APPCOID) | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Pérez-Cruzado 2017 | Smartphone reminder for physical activity in people with intellectual disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Perry 2002 | Subjective and Objective Quality of Life Assessment: Responsiveness, Response Bias, and Resident: Proxy Concordance | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|----------------|--|--|
| Perry 2005 | Correlation between subjective and objective measures of outcome in staffed community housing | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Perry 2013 | Adults with intellectual disabilities and challenging behaviour: the costs and outcomes of in- and out-of-area placements <i>sjir_1558_139.152</i> | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Persson 2000 | Brief Report: A Longitudinal Study of Quality of Life and Independence Among Adult Men with Autism | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Petry 2007 | Operationalizing quality of life for people with profound multiple disabilities: a Delphi study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Petry 2009 | Measuring the quality of life of people with profound multiple disabilities using the QOL-PMD: First results | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Petry 2010 | Psychometric evaluation of the Dutch version of the Mood, Interest and Pleasure Questionnaire (MIPQ) | Scala QoL no soggettiva |
| Pisula | Autism spectrum quotient, coping with stress and quality of life in a non-clinical sample – an exploratory report | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Power 2010 | The Attitudes to Disability Scale (ADS): development and psychometric properties | Scala QoL no soggettiva |
| Prujssers 2017 | The Diagnostic Guideline for Anxiety and Challenging Behaviour for Persons with Intellectual Disabilities: Preliminary Outcomes on Internalizing Problems, Challenging Behaviours, Quality of Life and Clients' Satisfaction | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Reid 2019 | Building Bridges to Housing for homeless adults with intellectual and developmental disabilities: outcomes of a cross-sector intervention | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Reinders 2014 | How Organizations Can Enhance the Quality of Life of Their Clients and Assess Their Results: The Concept of QOL Enhancement | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Renty 2006 | Quality of life in high-functioning adults with autism spectrum disorder The predictive value of disability and support characteristics | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Rey 2012 | Subjective Quality of Life of People with Intellectual Disabilities: The Role of Emotional Competence on Their Subjective Well-Being | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Robeyns 2016 | Conceptualising well-being for autistic persons | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Robinson 1997 | Quality of life measures in a high security environment | Non popolazione di interesse |
| Rodgers 2018 | Brief Report: Personality Mediates the Relationship between Autism Quotient and Well-Being: A Conceptual | Nessuna validazione di una scala specifica |

| Replication using Self-Report | | |
|-------------------------------|--|--|
| Rodogno 2016 | Autism and the good life': a new approach to the study of well-being | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Roestor 2019 | Older adults with ASD: the consequence of aging. Insights from a special interest groups meeting at the International Society for Autism research-2016-201 | Nessuna validazione di una scala specifica |
| RUGGIERI 2022 | El autismo a lo largo de la vida | Non designo di studio di interesse |
| Saldana 2009 | Objective and subjective quality of life in adults with autism spectrum disorders in southern Spain | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Sandercock 2020 | Assessing the convergence of self-report and informant measures for adults with autism spectrum disorder | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schalock 2002 | Conceptualization, Measurement, and Application of Quality of Life for Persons With Intellectual Disabilities: Report of an International Panel of Experts | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schalock 2004 | The concept of quality of life: what we know and do not know | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schalock 2005 | Cross-Cultural Study of Quality of Life Indicators | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schalock 2008 | The conceptualization and measurement of quality of life: Implications for program planning and evaluation in the field of intellectual disabilities | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schalock 2013 | The Transformation of Disabilities Organizations | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Schraper-Graumann 2012 | Alter(n) als wertvolle Lebensphase erleben Herausforderungen und Chancen für Menschen mit geistiger Behinderung | Articolo in Tedesco |
| Schwartz 1999 | Assessing quality of life among adults with mental retardation living in various settings | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Sehlin 2020 | Internet-Based Support and Coaching With Complementary Clinic Visits for Young People With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism: Controlled Feasibility Study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Seltzer 2001 | Quality of life of adults with mental retardation/developmental disabilities who live with family | Non designo di studio di interesse |
| Sepúlveda 2021 | Evaluating quality of life in families with Williams Syndrome patients | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Shea 2019 | The Quality of Life is Not Strained: Disability, Human Nature, Well-Being, and Relationships | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Sheppard-Jones 2018 | Life Outcomes and Higher Education: The Need for Longitudinal Research Using a Broad Range of Quality of Life Indicators | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Sherwood 1983 | The Pennsylvania Domiciliary Care Experiment I. Impact on Quality of Life | Nessuna validazione di una scala specifica |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| Shmakova 2016 | The clinical dynamics of mental retardation and social adaptation of patients as they get older | Articolo in russo |
| Simoes 2015 | Quality of life assessment in intellectual disabilities: The Escala Pessoal de Resultados versus the World Health Quality of Life-BREF | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Simoes 2016 | Comparing the quality of life of adults with and without intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Simons 1995 | the relationship among facial emotion recognition, social skills and quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Sines 2012 | Evaluating quality of life in adults with profound learning difficulties resettled from hospital to supported living in the community | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Skaletski 2021 | Quality-of-Life Discrepancies Among Autistic Adolescents and Adults: A Rapid Review | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Snoeijen-Schouwenaars 2019 | Mood, anxiety, and perceived quality of life in adults with epilepsy and intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Stahlhut 2020 | Feasibility and Effectiveness of an Individualized 12-Week "Uptime" Participation (U-PART) Intervention in Girls and Women With Rett Syndrome | Scala QoL no soggettiva |
| Stancliffe 1999 | Proxy respondents and the reliability of the Quality of Life Questionnaire Empowerment factor | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Stancliffe 2015 | Transition to retirement and participation in mainstream community groups using active mentoring: a feasibility and outcomes evaluation with a matched comparison group | Scala QoL no soggettiva |
| Starke 2013 | Everyday Life of Young Adults With Intellectual Disabilities: Inclusionary and Exclusionary Processes Among Young Adults of Parents With Intellectual Disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Steptoe 2006 | Quality of life and relationships in sex offenders with intellectual disability | Non popolazione di interesse |
| Szumski 2018 | Predictors of success and quality of life in people with borderline intelligence: The special school label, personal and social resources | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Thomson 2009 | Conceptualizing Supports and the Support Needs of People With Intellectual Disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Tilley 2019 | The impact of self-advocacy organizations on the subjective well-being of people with intellectual disabilities: A systematic review of the literature | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Townsend - White 2011 | Quality of life measurement for people with intellectual disabilities: A systematic review of available instruments | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| Trigg 2011 | Predictors of quality of life ratings from persons with dementia: the role of insight | Non popolazione di interesse |

| | | |
|-------------------------|--|---|
| van Asselt-Goverts 2014 | Social networks of people with mild intellectual disabilities: characteristics, satisfaction, wishes and quality of life | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Van der laan 2015 | De sociale dimensie van kwaliteit van leven binnen de zorg voor volwassenen met autisme | Articolo in dutch |
| van Heijst 2014 | Quality of life in autism across the lifespan: A meta-analysis | Revisione sistematica (gli studi inclusi sono stati controllati per una possibile inclusione) |
| van Herwaarden 2022 | Development and psychometric assessment of a psychological well-being instrument for adults with mild intellectual disability or borderline intellectual functioning | Nessuna validazione di una scala specifica |
| van Herwaarden 2022 | Eudaimonic well-being in individuals with mild to moderate intellectual disability | Scala QoL no soggettiva |
| Van Loon 2013 | The use of evidence-based outcomes in systems and organizations providing services and supports to persons with intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Vega 2016 | Quality of life: Listening to adults with intellectual disabilities in Chile | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Verdugo 2005 | Quality of life and its measurement: important principles and guidelines | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Verdugo 2012 | The concept of quality of life and its role in enhancing human rights in the field of intellectual disability | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Verdugo 2014 | Scala San Martin (Italiano). Valtazioni della qualità della vita delle persone con disabilità gravi. | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Vernhet 2022 | Perceptions of parents of the impact of autism spectrum disorder on their quality of life and correlates: comparison between mothers and fathers | Non popolazione di interesse |
| Verri 1999 | An Italian-Australian comparison of quality of life among people with intellectual disability living in the community | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Vincent 2020 | The quality of life and the future of young adults with Asperger syndrome | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Vreeke 1997 | The quality of life of people with mental retardation. In search for an adequate approach | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Waldron 2022 | Aging on the Autism Spectrum: Self-care Practices and Reported Impact on Well-Being | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Wang 2010 | Examining the factor structure and hierarchical nature of the quality of life construct | Scala QoL no soggettiva |
| Whitehouse 2021 | The effect of functioning on Quality of Life Inventory-Disability measured quality of life is not mediated or moderated by parental psychological distress | Nessuna validazione di una scala specifica |
| WHO 1998 | Programme on Mental Health. WHOQOL User Manual. | Dati non disponibili per popolazione ASD/DI |

| | | |
|---------------|--|--|
| Park 2019 | Validation of the 36-item and 12-item self-report World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHODAS-II) in individuals with autism spectrum disorder | Scala QoL no soggettiva |
| Williams 2020 | Functioning, participation, and quality of life in children with intellectual disability: an observational study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Williams 2021 | Assessing Global and Autism-relevant Quality of Life in Autistic Adults: A Psychometric Investigation Using Item Response Theory | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Wong 2021 | Self-Determination Competencies, (Dis)Agreement in Decision-Making, and Personal Well-Being of Adults with Mild Intellectual Disabilities in Hong Kong | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Xu 2005 | Quality of life for people with intellectual disabilities in China: a cross-culture perspectives study | Nessuna validazione di una scala specifica |
| Yarar 2019 | Cross-cultural adaptation, validity, and reliability of the Turkish version of Assistance to Participate Scale | Non popolazione di interesse |
| Yarar 2022 | Aging and autism: Do measures of autism symptoms, co-occurring mental health conditions, or quality of life differ between younger and older autistic adults | Nessuna validazione di una scala specifica |

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sulla valutazione della Qualità di Vita nella pratica clinica quotidiana attraverso strumenti standardizzati in PcASD adulte ha determinato l'assenza di conflitti di interesse. Pertanto, tutti i membri del panel hanno partecipato alla formulazione dell'indicazione di buona pratica.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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 (in questo caso indicazione di buona pratica) formulati dal Panel. L'indicazione di buona pratica prodotta dal Panel è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli Stakeholder al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di cinque affermazioni. Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 165 stakeholder abilitati, 15 (9%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica e hanno risposto ai questionari predisposti per le 3 raccomandazioni; 14 stakeholder su 165 (8,5%) hanno risposto al questionario predisposto per l'indicazione di buona pratica.

Dei 14 stakeholder che hanno partecipato, 8 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (57,1%), 4 associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini (28,6 %), 2 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (14,3), 0 istituti di ricerca pubblici o privati.

Nella tabella della consultazione pubblica sull'indicazione di buona pratica relativa alla valutazione della Qualità di Vita nella pratica clinica quotidiana attraverso strumenti standardizzati sono descritti i commenti ricevuti da parte degli stakeholder. La domanda sull'indicazione di buona pratica era una domanda aperta; pertanto, per tale ragione non è prevista l'assegnazione di un punteggio. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di procedure per la valutazione della Qualità di Vita nella pratica clinica

| N. | Nome stakeholder | Commenti | Risposta del Panel |
|----|--|--|---|
| 1 | AMICO-DI | Concordiamo con l'indicazione di buona pratica, come sostenuto dalla letteratura | commento che non richiede risposta |
| 2 | Ambulatorio Minori Fondazione Sospiro | Chiaro | commento che non richiede risposta |
| 3 | ACT-Italia | indicazione chiara e attuabile | commento che non richiede risposta |
| 4 | A.I.T.O. Associazione Italiana dei Terapisti Occupazionali | - | |
| 5 | Società Italiana Disturbi del Neurosviluppo | - | |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | CONCORDO. | commento che non richiede risposta |
| 7 | vitautismo | Sono d'accordo e suggerisco uno strumento quale il manuale dell'OMS, il whodas 2.0 http://www.reteclassificazioni.it/WHODAS/WHODAS2019/index.html#1 | Lo studio è presente nella tabella studi esclusi: Park 2019 Validation of the 36-item and 12-item self-report World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHODAS-II) in individuals with autism spectrum disorder. Ragione di esclusione: Scala QoL no soggettiva |
| 8 | AlTeRP | - | |

| | | | |
|----|--------------------------------|--|---|
| 9 | AIOrAO | - | |
| 10 | Forum Italiano Diritti Autismo | <p>Per valutare ancora più efficacemente la Qualità della Vita nella pratica clinica sarebbe opportuno:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) valutare attentamente e periodicamente le compromissioni clinico organiche delle quali non vi è accenno nella presente LG Adulti con ASD 2) valutare attentamente l'accessibilità degli Adulti con ASD presso gli ospedali e presidi medici poiché gli attuali percorsi DAMA ancora non hanno una formazione specifica sulle persone con ASD e le loro condizioni co-ocorrenti (psichiatriche, neurologiche, immunologiche, gastrointestinali, sensoriali, ecc) 3) sarebbe importante valutare meglio le criticità esistenti e costantemente riportate dai familiari di persone con ASD presso RSD, RSA e Centri Diurni 4) manca un'analisi più approfondita sulle soluzioni abitative alternative alle RSD/RSA e alla residenza del nucleo familiare: case famiglia, co-housing, fattorie sociali, ecc. 5) quando si accenna ai PCTO nelle scuole, manca un collegamento ai PEI scolastici, alla formazione specifica del personale della scuola e agli interventi psicoeducativi ed in ambito sociale degli adolescenti con ASD 6) manca un approfondimento sulla pratica sportiva e sui benefici fisici, psicologici, sociali e relazionali | <p>Il Panel delle Lg all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg. La molteplicità di fattori che possono imparattare sulla QdV non è stata presa in considerazione in quanto avrebbe pressupposto quesiti diversificati, i quali non sono stati prioritizzati dal Panel.</p> |
| 11 | ANGSA APS Onlus | CONCORDIAMO | commento che non richiede risposta |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 12 | Gruppo Asperger onlus | Bisogna formare gli operatori all'uso di questi strumenti con validazione in italiano. Bisogna validare gli strumenti su una popolazione autistica (con e senza DI). L'allegato tecnico contiene delle traduzioni improprie dall'inglese all'italiano. | Il gruppo di lavoro della Lg aveva già verificato le terminologie suggerite e conferma che alcune delle traduzioni proposte non sono state accettate, relativamente ai termini conditional, moderate, elegible. Altri termini non sono presenti nel testo narrativo che accompagna la pubblicazione della raccomandazione e concorda sulle traduzioni (serious), altre sono presenti e sono state corrette (design). Rispetto al commento sugli strumenti il Panel precisa che sono stati inclusi strumenti validati nel contesto italiano. Il Panel concorda sulla necessità di formare gli operatori che applicano nella pratica clinica questi strumenti e sulla necessità di fare ulteriori validazioni su varie sottopopolazioni di PcASD. Infine, il panel segnala che secondo la metodologia GRADE, non era possibile inserire le sezioni aggiuntive di implementazione e monitoraggio, allocazione preferenziale per esplicare tali concetti, in quanto per il Good Practice Statement non è previsto l'Evidence to Decision Framework |
| 13 | AITNE-Associazione Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva | - | |
| 14 | apri | Il panel ha fatto il meglio che si potesse fare, ma valgono le osservazioni fatte in precedenza. in particolare ci si dovrebbe ricordare dei lavori fatti da Pierluigi Morosini e ancora oggi validi nel campo sanitario della psichiatria. In economia sanitaria si possono trovare vari tentativi di quantificazione della qualità della vita, che si riferiscono alla valutazione della popolazione in generale, che per le PcA possono essere molto più differenziate. | Il Panel ha valutato attentamente tutta la letteratura disponibile prodotta sulla QdV nella popolazione di interesse. Nello specifico, qualsiasi studio che riportasse l'uso di strumenti di valutazione della QdV generica su adulti con ASD e/o DI. Studi di validazione di strumenti di valutazione della QdV generica in popolazioni ASD e/o DI. Sono stati inclusi gli studi che esploravano la valutazione della Qualità di Vita in contesti clinici ed ecologici. Sono state incluse ricerche in paesi a basso, medio e alto reddito. La ricerca ha restituito un corpo di letteratura sufficiente per non avere la necessità di ricorrere all'indirectness. |

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, i commenti sono stati valutati e il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico ritiene che in adulti con ASD debba essere effettuata periodicamente una valutazione della Qualità di Vita generica attraverso uno strumento standardizzato [Indicazioni di buona pratica clinica].

Bibliografia

- Albuquerque CP. Psychometric properties of the Portuguese version of the Quality of Life Questionnaire (QOL-Q). *J Appl Res Intellect Disabil.* 2012 Sep;25(5):445-54 <https://doi:10.1111/j.1468-3148.2012.00685.x>. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22890945.
- Bertelli M, Francescutti C, Brown I. Reframing QoL assessment in persons with neurodevelopmental disorders. *Ann Ist Super Sanita.* 2020 Apr-Jun;56(2):180-192. doi: 10.4415/ANN_20_02_08. PMID: 32567568.
- Bertelli MO, Piva M, Bianco AM, Lassi S, Malfa L, Placidi GP, Brown I. A battery of instruments to assess Quality of Life (BASIQ): validation of the Italian adaptation of the Quality of Life Instrument Package (QoL-IP). *Italian J Psychopathol.* 2011, 2011:205–12.
- Bertelli, M., Bianco, A., Merli, M.P., Scuticchio, D., Lassi, S., Lorenzoni, L., Viviani, D.C., & Brown, I. (2016). Psychometric Properties of the Italian Adaptation of a Quality of Life Instrument as Applied to Adults With Intellectual and Developmental Disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*, 13, 227-235. <https://doi.org/10.1111/jppi.12158>
- Bertelli, M.O., Amado, A.N., Bianco, A. (2022). Outcome Measures and Inclusion. In: Bertelli, M.O., Deb, S., Munir, K., Hassiotis, A., Salvador-Carulla, L. (eds) *Textbook of Psychiatry for Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95720-3_14
- Bredemeier J, Wagner GP, Agranonik M, Perez TS, Fleck MP. The World Health Organization Quality of Life instrument for people with intellectual and physical disabilities (WHOQOL-Dis): evidence of validity of the Brazilian version. *BMC Public Health.* 2014 May 30;14:538. doi: 10.1186/1471-2458-14-538. PMID: 24886102; PMCID: PMC4071225.
- Brown, I., Brown, R.I., Edwards, M., Bertelli, M.O., Schalock, R.L. (2022). Quality of Life as an Outcome Measure. In: Bertelli, M.O., Deb, S., Munir, K., Hassiotis, A., Salvador-Carulla, L. (eds) *Textbook of Psychiatry for Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95720-3_15
- Brown, I., Brown, R. I. (2003). *Quality of life and disability: An approach for community practitioners*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Caballo C, Crespo M, Jenaro C, Verdugo-Alonso MA, Martinez JL. Factor structure of the Schalock and Keith Quality of Life Questionnaire (QOL-Q): validation on Mexican and

- Spanish samples. *J Intellect Disabil Res.* 2005 Oct;49(Pt 10):773-6. doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00750.x. PMID: 16162126.
- Campo SF, Sharpton WR, Thompson B, Sexton D. Correlates of the quality of life of adults with severe or profound mental retardation. *Ment Retard.* 1997 Oct;35(5):329-37. doi: 10.1352/0047-6765(1997)035<0329:COTQOL>2.0.CO;2. PMID: 9339061.
- Carbó-Carreté, M., Olmos, J. G., & Giné, C. (2015). Psychometric properties of the Spanish version of the Personal Outcomes Scale. *Int J Clin Health Psychol.* 15(3), 236–252. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.04.002>
- Coscarelli A, Balboni G. *POS-Personal Outcomes Scale, versione italiana.* Gussago: Vannini Editoria Scientifica; 2017
- Cummins R. The comprehensive Quality of Life scale — Intellectual disability: An instrument under development. *Australia and New Zealand Journal of Developmental Disabilities.* 1991; 17(2); 259-264, DOI: 10.1080/07263869100034481
- Cummins RA, Lau, ALD. Personal Wellbeing Index. *Intellectual Disability (English)* - 3rd Edition; 2005.
- Cummins RA, McCabe MP, Romeo Y, Reid S, Waters L. An initial evaluation of the Comprehensive Quality of Life Scale - intellectual disability. *Intl J Disabil Dev Educ.* 1997; 44(1):7-19.
- Cummins RA. *Comprehensive Quality of Life Scale - Intellectual/Cognitive Disability.* 1997. School of Psychology Deakin University, Melbourne, Victoria, Australia.
- Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med.* Apr 15 2022; doi:10.1136/bmjebm-2022-111962
- Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess.* 1985 Feb;49(1):71-5. doi: 10.1207/s15327752jpa4901_13. PMID: 16367493.
- Eser E, Aydemir Ö, Cengiz Özyurt B, Akar A, Deveci S, Eser S, Ayık C. Psychometric Properties of the Turkish Version of the World Health Organization Quality of Life Instrument for People with Intellectual and Physical Disabilities (WHOQOL-DIS-TR). *Turk Psikiyatri Derg.* 2018 Spring;29(1):36-46.

Fellinger J, Dall M, Gerich J, Fellinger M, Schossleitner K, Barbaresi WJ, Holzinger D. Is it feasible to assess self-reported quality of life in individuals who are deaf and have intellectual disabilities? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021 Oct;56(10):1881-1890.

Gómez LE, Arias B, Verdugo-Alonso MÁ, Navas P. Application of the Rasch rating scale model to the assessment of quality of life of persons with intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil*. 2012 Jun;37(2):141-50.

Gomez LE, Verdugo-Alonso MA, Arias B. Validity and reliability of the INICO-FEAPS Scale: An assessment of quality of life for people with intellectual and developmental disabilities. *Res Dev Disabil*. 2015 Jan;36C:600-610.

Guàrdia-Olmos J, Carbó-Carreté M, Peró-Cebollero M, Giné C. Item response theory analysis applied to the Spanish version of the Personal Outcomes Scale. *J Intellect Disabil Res*. 2017 Nov;61(11):1021-1033. doi: 10.1111/jir.12407. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28833804.

Guyatt G, Schunemann H. How can quality of life researchers make their work more useful to health workers and their patients? *Qual Life Res*. 2007 Sep;16(7):1097-105. doi: 10.1007/s11136-007-9223-3. Epub 2007 May 26. PMID: 17530444.

Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec;80:3-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27452192.

Harner CJ, Heal LW. The Multifaceted Lifestyle Satisfaction Scale (MLSS): psychometric properties of an interview schedule for assessing personal satisfaction of adults with limited intelligence. *Res Dev Disabil*. 1993 May-Jun;14(3):221-36. doi: 10.1016/0891-4222(93)90032-f. PMID: 8316684.

Heal LW, Novak AR, Chadsey-Rusch J. *Lifestyle Satisfaction Scale*. Champaign, IL: University of Illinois Department of Special Education. 1981.

Hong J, Bishop-Fitzpatrick L, Smith LE, Greenberg JS, Mailick MR. Factors Associated with Subjective Quality of Life of Adults with Autism Spectrum Disorder: Self-Report Versus Maternal Reports. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1368-78. doi: 10.1007/s10803-015-2678-0. PMID: 26707626; PMCID: PMC4788526.

International Wellbeing Group. *Personal Wellbeing Index: 5th Edition*. Melbourne: Australian Centre on Quality of Life, Deakin University. 2013. <http://www.acqol.com.au/instruments#measures>

- Knüppel A, Jakobsen H, Lauritsen MB, Telléus GK. Psychometric properties of the INICO-FEAPS scale in a Danish sample with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2018 Apr;75:11-21. doi: 10.1016/j.ridd.2018.01.013. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29428363.
- Kober R, Eggleton IR. Factor stability of the Schalock and Keith (1993) Quality of Life Questionnaire. *Ment Retard.* 2002 Apr;40(2):157-65. doi: 10.1352/0047-6765(2002)040<0157:FSOTSA>2.0.CO;2. PMID: 11925270.
- Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, et al.. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2022 Jan;141:161-171. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.09.028. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34562579.
- Lucas-Carrasco R, Salvador-Carulla L. Life satisfaction in persons with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2012 Jul-Aug;33(4):1103-9. doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.002. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22502835.
- McConachie H, Mason D, Parr JR, Garland D, Wilson C, Rodgers J. Enhancing the Validity of a Quality of Life Measure for Autistic People. *J Autism Dev Disord.* 2018 May;48(5):1596-1611. doi: 10.1007/s10803-017-3402-z. PMID: 29188584; PMCID: PMC5889785.
- Ouellette-Kuntz H. A Pilot Study in the Use of the Quality of Life Interview Schedule. *Social Indicators Research.* 1990; 23(3): 283-298.
- Power MJ, Green AM; WHOQOL-Dis Group. Development of the WHOQOL disabilities module. *Qual Life Res.* 2010 May;19(4):571-84. doi: 10.1007/s11136-010-9616-6. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20217246.
- Power MJ, Green AM; WHOQOL-Dis Group. Development of the WHOQOL disabilities module. *Qual Life Res.* 2010 May;19(4):571-84. doi: 10.1007/s11136-010-9616-6. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20217246.
- Raczka R, Theodore K, Williams J. An initial validation of a new quality of life measure for adults with intellectual disability: The Mini-MANS-LD. *J Intellect Disabil.* 2020 Jun;24(2):177-193. doi: 10.1177/1744629518787895. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30003830.
- Raphael D, Brown I, Renwick R, Rootman, I. Assessing the quality of life of persons with developmental disabilities: Description of a new model, measuring instruments, and initial findings. *Intl J Disabil Dev Educ.* 1996; 43(1), 25–42. <https://doi.org/10.1080/0156655960430103>

Raphael D, Brown I, Renwick R. Psychometric Properties of the Full and Short Versions of the Quality of Life Instrument Package: Results from the Ontario province-wide study. *Intl J Disabil Dev Educ.* 1999; 46 (2): 157-168. <https://doi.org/10.1080/103491299100605>.

Rapley M, Ridgway J, Beyer S. Staff:staff and staff:client reliability of the Schalock & Keith (1993). Quality of Life Questionnaire. *J Intellect Disabil Res.* 1998; 42 (1): 37–42 October 1997.

Rosen M, Simon EW, McKinsey L. Subjective measure of quality of life. *Ment Retard.* 1995 Feb;33(1):31-4. PMID: 7707937.

Schalock RL, Brown I, Brown R, Cummins RA, Felce D, Matikka L, Keith KD, Parmenter T. Conceptualization, measurement, and application of quality of life for persons with intellectual disabilities: report of an international panel of experts. *Ment Retard.* 2002 Dec;40(6):457-70. doi: 10.1352/0047-6765(2002)040<0457:CMAAOQ>2.0.CO;2. Erratum in: *Ment Retard.* 2003 Feb;41(1):66. PMID: 12408748.

Schalock RL, Genung LT. Placement from a community-based mental retardation program: a 15-year follow-up. *Am J Ment Retard.* 1993 Nov;98(3):400-7. PMID: 8292316.

Schalock RL, Keith KD, Hoffman K, Karan OC. Quality of life: its measurement and use. *Ment Retard.* 1989 Feb;27(1):25-31. PMID: 2927324.

Schalock RL, Keith KD, Hoffman K. Quality of Life Questionnaire Standardization Manual. Mid-Neraska *Ment Retard. Services*, 1990, Inc. Hastings, Nebraska <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED324872.pdf> (ultima consultazione 21/11/22)

Schalock RL. Reconsidering the conceptualization and measurement of quality of life. In R. L. Schalock (Ed.), *Quality of life: Volume I: Conceptualization and measurement* Washington, DC: American Association on Mental Retardation. 1996 p. 123-139.

Schalock RL., Verdugo-Alonso MA. *Handbook on quality of life for human service practitioners.* Washington, DC. 2002.

Scott Bonham G, Basehart S, Schalock RL, Boswell Marchand C, Kirchner N, Rumenap JM. Consumer-Based Quality of Life Assessment: The Maryland Ask Me! Project. *Ment Retard.* 2004; 42 (5): 338–355.

Simões C, Santos S, Claes C. The Portuguese version of personal outcomes scale: a psychometric validity and reliability study. *Intellect Dev Disabil.* 2015 Apr;53(2):129-42. doi: 10.1352/1934-9556-53.2.129. PMID: 25860451.

Skirrow P, Perry E. *The Maslow Assessment of Needs Scale (MANS)*. Liverpool: Mersey Care NHS Trust. 2009.

Van Loon J, Van Hove G, Schalock R, Claes C. *Personal Outcomes Scale: Administration and standardization manual*. Gent: Stichting Arduin. 2009.

Verdugo-Alonso M.A., Gómez L.E., Arias B., Santamaría M., Navallas E., Fernández S., Hierro I. *San Martín Scale – Quality of Life Assessment for People with Significant Disabilities*. Fundación Obra San Martín, Santander (Spain), 2014a. https://sidi-nico.usal.es/idocs/F8/FDO26729/San_Martin_Scale_Borrador.pdf; ultima consultazione: 19/11/22

Verdugo-Alonso MA, Arias B, Gomez LE, Schalock RL. *The GENCAT scale of quality of life: Standardization manual*. Barcelona: Department of Social Action and Citizenship, Generalitat of Catalonia. 2008.

Verdugo-Alonso MA, Gómez LE, Arias B, Navas P, Schalock RL. Measuring quality of life in people with intellectual and multiple disabilities: validation of the San Martín scale. *Res Dev Disabil*. 2014b Jan;35(1):75-86. doi: 10.1016/j.ridd.2013.10.025. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24246273.

Verdugo-Alonso MÁ, Gómez LE, Arias B, Schalock RL. The Integral Quality of Life Scale: Development, Validation, and Use. *Social Indicators Research Series*. 2010; 47–60. doi:10.1007/978-90-481-9650-0_4

Verdugo-Alonso M.A., Gómez L.E., Arias B., Santamaría M., Clavero D., Tamarit J. *Escala INICO-FEAPS - Evaluación Integral de la Calidad de Vida de personas con Discapacidad Intelectual o del Desarrollo*. Instituto Universitario de Integración en la Comunidad Universidad de Salamanca, Salamanca, 2013 https://sidi-nico.usal.es/idocs/F8/FDO26363/Herramientas%207_2013.pdf; ultima consultazione il 28/11/2022

Verdugo-Alonso MA, Henao-Lema CP, Córdoba-Andrade L, Arias González VB. Dimensionality and internal structure of the Colombian version of the INICO-FEAPS quality of life scale. *J Intellect Disabil Res*. 2017 Dec;61(12):1094-1103. doi: 10.1111/jir.12425. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29024343.

Wong PK, Wong DF, Schalock RL, Chou YC. Initial validation of the Chinese Quality of Life Questionnaire-Intellectual Disabilities (CQOL-ID): a cultural perspective. *J Intellect Disabil Res*. 2011 Jun;55(6):572-80. doi: 10.1111/j.1365-2788.2011.01412.x. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21435068.

World Health Organization. Division of Mental Health. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529> (ultima consultazione 22/11/2022).

INTERVENTI FARMACOLOGICI

FARMACI ANTIPSICOTICI

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Protocollo revisione sistematica

Popolazione

Popolazione 1

Adulti con ASD (sono esclusi adulti con ASD e comorbidità di sintomi psicotici o comportamenti problema) che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Popolazione 2

Adulti con ASD e comportamenti problema che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Popolazione 3

Adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Intervento

Utilizzo di farmaci antipsicotici

Confronto

Non utilizzo di farmaci antipsicotici

Esiti (*outcomes*)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal *Panel* della linee-guida di grande rilevanza per adulti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Esiti Popolazione 1

Eventi avversi;

- *Drop-out;*

Esiti Popolazione 2

- Comportamenti problema;
- Comportamenti problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo;
- Comportamento problema - relazioni sociali;
- Comportamento problema - reazioni affettive;
- Comportamento problema - risposte sensoriali;
- Comportamento problema - linguaggio;
- Comportamento problema - aggressività;

Esiti Popolazione 3

- Sintomi psicotici;
- Qualità di vita;
- Eventi avversi;

- *Drop-out*;
- Depressione e suicidio;
- Disturbi dell'umore (bipolare).

Tipi di studi inclusi

Inizialmente sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli antipsicotici con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi *open-label*. Per le prove che avevano un disegno *cross-over* sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione. Considerata la scarsità di prove provenienti da studi randomizzati e controllati, nonché la trasferibilità indiretta dei risultati alla popolazione d'interesse, è stata effettuata una ricerca aggiuntiva di studi osservazionali. Tale ricerca ha selezionato soltanto gli studi condotti sulla popolazione di interesse (al fine di ridurre al minimo la trasferibilità indiretta), che avessero un modello di studio longitudinale, e che contemplassero la presenza di un gruppo di controllo. Inoltre, sono stati inclusi studi provenienti da popolazioni diverse, quali bambini e adolescenti con ASD per gli eventi avversi.

Per la popolazione Adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici, non avendo trovato prove di tale ricerca è stata eseguita una ricerca su popolazione diverse (pazienti con disturbi psicotici).

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulla popolazione ASD consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche data fino al 26 settembre 2022, senza limitazione di lingua.

Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti

Pubmed 26/09/2022

[#59](#) Select 3 document(s)

[#58](#) Search (((((((((Pdd[Title/Abstract] OR "PDD NOS"[Title/Abstract] OR ASD[Title/Abstract]))) AND autism*[Title/Abstract]) OR ("Kanner syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner syndromes"[Title/Abstract]) OR asperger*[Title/Abstract] OR (((Pervasive development "[Title/Abstract]) OR "Pervasive developmental"[Title/Abstract])))) AND (((((((("anti psychotic" OR "anti psychotics" OR antipsychotic* chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR triflupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine)) OR (dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine)) OR (haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone)) OR (flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol)) OR (fluspirilene OR pimozide OR penfluridol)) OR (loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine)) OR (asenapine OR clothiapine)) OR (sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR verapipride OR levosulpiride OR lithium)) OR (prothiopendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin.)) OR (oxypertine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone))) AND adult*[Title/Abstract])) OR (((("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) AND ("Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action] OR antipsychotic* OR "anti-psychotic")) AND adult[MeSH]))) AND (((("Attitude to Health"[Mesh] OR

"Patient Participation"[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh] OR "Community Participation"[Mesh] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh])) OR (preference*[tiab] OR patient choice[ti] OR patient value*[ti] OR health state values[tiab] OR point of view[tiab])) OR (users perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user's perspective*[tiab] OR patient perce*[tiab] OR user perce*[tiab] OR users perce*[tiab] OR users perce*[tiab] OR user's perce*[tiab] OR patients view*[tiab] OR "utility value"[tiab] OR "utility values"[tiab])) OR ("utility value"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR "utility score"[tiab] OR "utility scores"[tiab] OR "preference score"[tiab] OR "preference scores"[tiab] OR "patients preference"[tiab] OR "patient preference"[tiab] OR "patients preferences"[tiab] OR "patient preferences"[tiab])) OR ("EuroQol 5D" [tiab] OR EuroQol5D[tiab] OR EQ5D [tiab] OR "EQ 5D" [tiab] OR SF6D [tiab] OR "SF 6D" [tiab] HUI [tiab] OR 15D[tiab])))) NOT ((mouse OR mice))

Embase 26/09/2022

No. Query

#27 #25 NOT #26

#26 mice OR mouse

#25 #24 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim)

#24 #15 AND #23

#23 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22

#22 'patients preference*':ti,ab OR 'patient preference*':ti,ab

#21 'users perce*':ti,ab OR 'patients view*':ti,ab OR 'utility value*':ti,ab OR 'utility score*':ti,ab OR 'preference score*':ti,ab

#20 'users perspective*':ti,ab OR 'patient perce*':ti,ab OR 'user perce*':ti,ab OR 'users perce*':ti,ab

#19 'point of view':ti,ab OR 'users perspective*':ti,ab OR 'user perspective*':ti,ab

#18 'patient value*':ti OR 'health state values':ti,ab

#17 'patient choice':ti

#16 preference*:ti,ab

#15 #11 AND #14

#14 #12 OR #13

chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR triflupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine #13 OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR

No. Query

benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clotiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxypertine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone OR antipsychotic*

#12 'neuroleptic agent':mj/exp OR neuroleptic*:ti,ab

#11 #6 OR #10

#10 #7 OR #8 OR #9

#9 'pervasive developmental disorder not otherwise specified':exp

#8 'asperger syndrome':exp

#7 'autism':de

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#5 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab

#4 asperger*:ti,ab

#3 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab

#2 (pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab

#1 autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Cohrane Library 26/09/2022

IDSearchHits

#1MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees

#2autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

#3(pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab

#4'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab

#5asperger*:ti,ab

#6'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab

#7#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8adult*

#9#7 AND #8

#10MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees

#11MeSH descriptor: [Adult] explode all trees

#12#10 and #11

#13chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR triflupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clozapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone

#14#9 and #13

#15#12 or #14

#16#15 and adult

#17child* OR adolescent*

#18#16 not #17

#19schizophren*

#20#18 not #19

#21patient choice OR patient value* OR health state values OR point of view OR users perspective* OR users perspective* OR user's perspective* OR patient perce* OR user perce* OR users perce* OR users perce* OR user's perce* OR patients view* OR "utility value" OR "utility values" OR "utility value" OR "utility values" OR "utility score" OR "utility scores" OR "preference score" OR "preference scores" OR "patients preference" OR "patient preference" OR "patients preferences" OR "patient preferences" OR "EuroQol 5D" OR EuroQol5D OR EQ5D OR "EQ 5D" OR SF6D OR "SF 6D" HUI OR 15D

#22MeSH descriptor: [Attitude to Health] explode all trees

#23MeSH descriptor: [Patient Participation] explode all trees

#24MeSH descriptor: [Patient Preference] explode all trees

#25MeSH descriptor: [Community Participation] explode all trees

#26MeSH descriptor: [Patient Acceptance of Health Care] explode all trees

#27#22 or #23 or #24 or #25 or #26

#28#21 or #27

#29#20 and #28

CINAHL 26/09/2022

| # | Query | Limiters/Expanders | Last Run Via |
|-----|--|-------------------------------|-----------------------|
| S12 | (patient choice OR patient value* OR health state values OR point of view OR users | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost |

| | | | |
|-----|---|-------------------------------|---|
| | perspective* OR users perspective* OR user's perspective* OR patient perce* OR user perce* OR users perce* OR users perce* OR user's perce* OR patients view* OR "utility value" OR "utility values" OR "utility value" OR "utility values" OR "utility score" OR "utility scores" OR "preference score" OR "preference scores" OR "patients preference" OR "patient preference" OR "patients preferences" OR "patient preferences" OR "EuroQol 5D" OR EuroQol5D OR EQ5D OR "EQ 5D" OR SF6D OR "SF 6D" HUI OR 15D) AND (S10 AND S11) AND Adult* | | Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S11 | patient choice OR patient value* OR health state values OR point of view OR users perspective* OR users perspective* OR user's perspective* OR patient perce* OR user perce* OR users perce* OR users perce* OR user's perce* OR patients view* OR "utility value" OR "utility values" OR "utility value" OR "utility values" OR "utility score" OR "utility scores" OR "preference score" OR "preference scores" OR "patients preference" OR "patient preference" OR "patients preferences" OR "patient preferences" OR "EuroQol 5D" OR EuroQol5D OR EQ5D OR "EQ 5D" OR SF6D OR "SF 6D" HUI OR 15D | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S10 | S5 AND S9 | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S9 | (antipsychotic*) AND (S6 OR S7 OR S8) | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research |

| | | | |
|----|---|-------------------------------|---|
| | | | Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S8 | antipsychotic* | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S7 | CHLORPROMAZINE OR LEVOMEPPROMAZINE OR PROMAZINE OR ACEPROMAZINE OR TRIFLUOPROMAZINE OR CYAMEMAZINE OR CHLORPROETHAZINE OR DIXYRAZINE OR FLUPHENAZINE OR PERPHENAZINE OR PROCHLORPERAZINE OR THIOPROPRAZATE OR TRIFLUOPERAZINE OR ACETOPHENAZINE OR THIOPROPERAZINE OR BUTAPERAZINE OR PERAZINE OR HALOPERIDOL OR TRIFLUPERIDOL OR MELPERONE OR MOPERONE OR PIPAMPERONE OR BROMPERIDOL OR BENPERIDOL OR DROPERIDOL OR FLUANISONE OR FLUPENTIXOL OR CLOPENTHIXOL OR CHLORPROTHIXENE OR TIOTIXENE OR ZUCLOPENTHIXOL OR FLUSPIRILENE OR PIMOZIDE OR PENFLURIDOL OR LOXAPINE OR CLOZAPINE OR OLANZAPINE OR QUETIAPINE OR ASENAPINE OR CLOTIAPINE OR SULPIRIDE OR SULTOPRIDE OR TIAPRIDE OR REMOXIPRIDE OR AMISULPRIDE OR VERALIPRIDE OR LEVOSULPIRIDE OR LITHIUM OR PROTHIPENDYL | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |

| | | | |
|----|---|-------------------------------|---|
| | OR RISPERIDONE OR MOSAPRAMINE OR ZOTEPINE OR ARIPIPRAZOLE OR PALIPERIDONE OR ILOPERIDONE OR CARIPRAZINE OR BREXPIPRAZOLE OR PIMAVANSERIN. OR OXYPERTINE OR MOLINDONE OR SERTINDOLE OR ZIPRASIDONE OR LURASIDONE | | |
| S6 | (MH “Antipsychotic Agents+”) | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S5 | S1 OR S2 OR S3–OR S4 | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S4 | “Kanner syndrome” OR “Pervasive development” OR “Pervasive developmental” | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |

| | | | |
|----|---------------------------------------|-------------------------------|---|
| S3 | (Pdd OR "PDD NOS" OR ASD) AND autism* | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |
| S2 | autism | Search modes – Boolean/Phrase | Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL with Full Text |

PsycInfo 26/09/2022

| | |
|----|---|
| | |
| S1 | MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders") OR (autism* OR autistic*) |
| S2 | chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR triflupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thiopropazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clonapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR |

| | |
|----|--|
| | veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptpine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone |
| S3 | S1 AND S2 |
| S4 | (S1 AND S2) AND su.exact("Adulthood (18 yrs & older)" OR "Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)") |
| S5 | (S1 AND S2) AND (stype.exact("Scholarly Journals") AND su.exact("Adulthood (18 yrs & older)" OR "Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)")) |
| S6 | (S1 AND S2) AND (stype.exact("Scholarly Journals") AND su.exact("Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)")) |
| S7 | rat OR rats OR mice OR mouse OR animal OR animals |
| S8 | S6 NOT S7 |

Pubmed 19/3/2019 (ricerca aggiuntiva di studi osservazionali)

#17 Search #13 NOT #16

#16 Search (rat OR rats OR animal* OR mouse OR mice)

#13 Search (((chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR trifluromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clotiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptpine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone)) AND (((Pdd[Title/Abstract] OR "PDD

NOS"[Title/Abstract] OR ASD[Title/Abstract])) AND (autism*[Title/Abstract] OR autistic*[Title/Abstract]) OR ("Kanner syndrome"[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR "Pervasive development"[Title/Abstract] OR "Pervasive developmental"[Title/Abstract])) AND (adult OR adults))) OR (((Autism Spectrum Disorder"[Mesh] AND adult[MeSH])) AND (chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR trifluromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thiopropazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluoperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clotiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptpine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone))

Embase 19/3/2019 (ricerca aggiuntiva di studi osservazionali)

#13 #12 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)

#12 #10 AND #11

chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR trifluromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazine OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thiopropazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluoperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR #11 chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clotiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptpine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone

#10 #5 OR #9

#9 #6 OR #7 OR #8

#8 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp/mj

#7 'asperger syndrome'/exp

#6 'autism'/mj
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
 #4 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab
 #3 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab
 #2 (pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab
 #1 autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Cinahl 19/3/2019 (ricerca aggiuntiva di studi osservazionali)

| # | Query | Limiters/Expanders |
|----|--|--|
| S8 | S5 AND S6 | Narrow by SubjectAge: - aged: 65+ years Narrow by SubjectAge: - middle aged: 45-64 years Narrow by SubjectAge: - adult: 19-44 years Search modes - Boolean/Phrase |
| S7 | S5 AND S6 | Search modes - Boolean/Phrase |
| S6 | chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR triflupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clothiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR | Search modes - Boolean/Phrase |

| | | |
|----|---|-------------------------------|
| | brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptertine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone | |
| S5 | S1 OR S2 OR S3 OR S4 | Search modes - Boolean/Phrase |
| S4 | "Kanner syndrome" OR "Pervasive development " OR "Pervasive developmental" | Search modes - Boolean/Phrase |
| S3 | (Pdd OR "PDD NOS" OR ASD) AND autism | Search modes - Boolean/Phrase |
| S2 | autism or autistic* | Search modes - Boolean/Phrase |
| S1 | (MH "Asperger Syndrome") | Search modes - Boolean/Phrase |

PsychINFO 19/3/2019 (ricerca aggiuntiva di studi osservazionali)

| Set# | Search for |
|------|---|
| S1 | MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders") OR (autism* OR autistic*) |
| S2 | chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR trifluupromazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clozapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin. OR oxyptertine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone |
| S3 | S1 AND S2 |

| | |
|----|---|
| S4 | (S1 AND S2) AND su.exact("Adulthood (18 yrs & older)" OR "Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)") |
| S5 | (S1 AND S2) AND (stype.exact("Scholarly Journals") AND su.exact("Adulthood (18 yrs & older)" OR "Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)")) |
| S6 | (S1 AND S2) AND (stype.exact("Scholarly Journals") AND su.exact("Young Adulthood (18-29 yrs)" OR "Thirties (30-39 yrs)" OR "Middle Age (40-64 yrs)" OR "Aged (65 yrs & older)" OR "Very Old (85 yrs & older)")) |
| S7 | rat OR rats OR mice OR mouse OR animal OR animals |
| S8 | S6 NOT S7 |

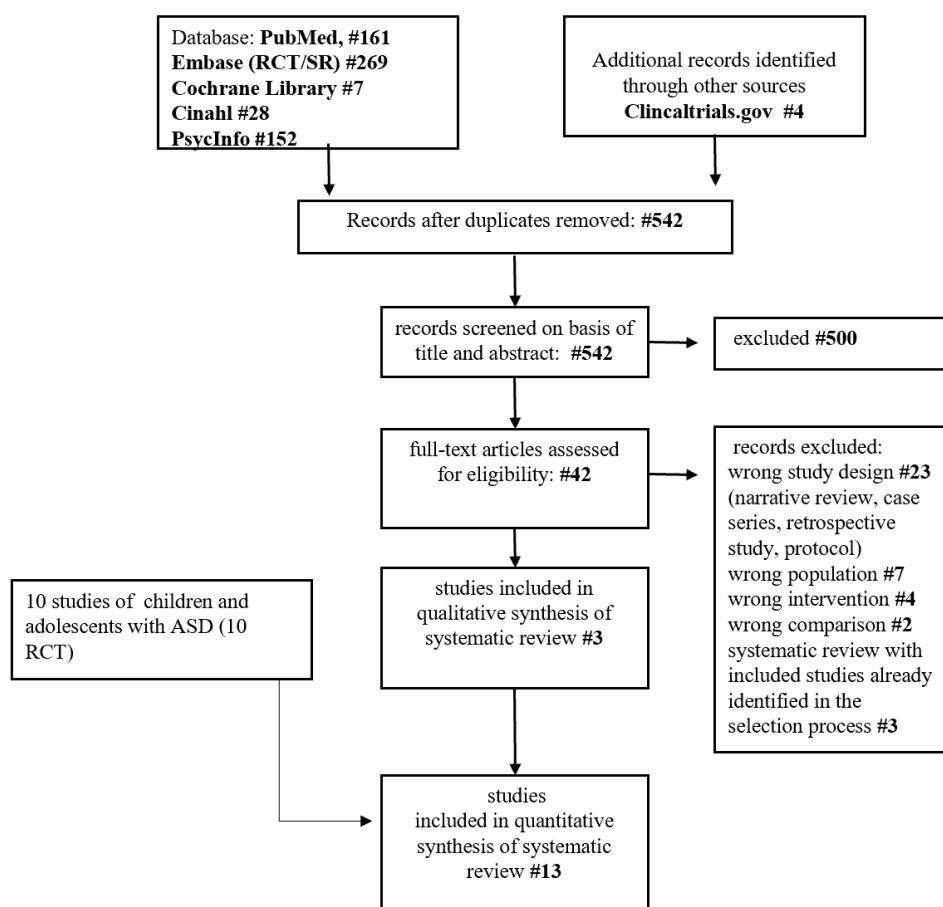
Cochrane Library 20/3/2019 (ricerca aggiuntiva di studi osservazionali)

IDSearchHits

#1MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees
 #2autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab
 #3(pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab
 #4'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab
 #5asperger*:ti,ab
 #6'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab
 #7#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
 #8#7 and (adult OR adults)
 #9chlorpromazine OR levomepromazine OR promazine OR acepromazine OR trifluoperazine OR cyamemazine OR chlorproethazine OR dixyrazine OR fluphenazine OR perphenazine OR prochlorperazine OR thiopropazate OR trifluoperazine OR acetophenazine OR thioproperazine OR butaperazine OR perazine OR haloperidol OR trifluoperidol OR melperone OR moperone OR pipamperone OR bromperidol OR benperidol OR droperidol OR fluanisone OR flupentixol OR clopenthixol OR chlorprothixene OR tiotixene OR zuclopenthixol OR fluspirilene OR pimozide OR penfluridol OR loxapine OR clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR asenapine OR clotiapine OR sulpiride OR sultopride OR tiapride OR remoxipride OR amisulpride OR veralipride OR levosulpiride OR Lithium OR prothipendyl OR risperidone OR mosapramine OR zotepine OR aripiprazole OR paliperidone OR iloperidone OR cariprazine OR brexpiprazole OR pimavanserin OR oxypertine OR molindone OR sertindole OR ziprasidone OR lurasidone
 #10#8 AND #9

Processo di selezione degli studi e risultati

PRISMA flow-chart Revisioni sistematiche e studi randomizzati controllati; Popolazione 1: esclusivamente ASD

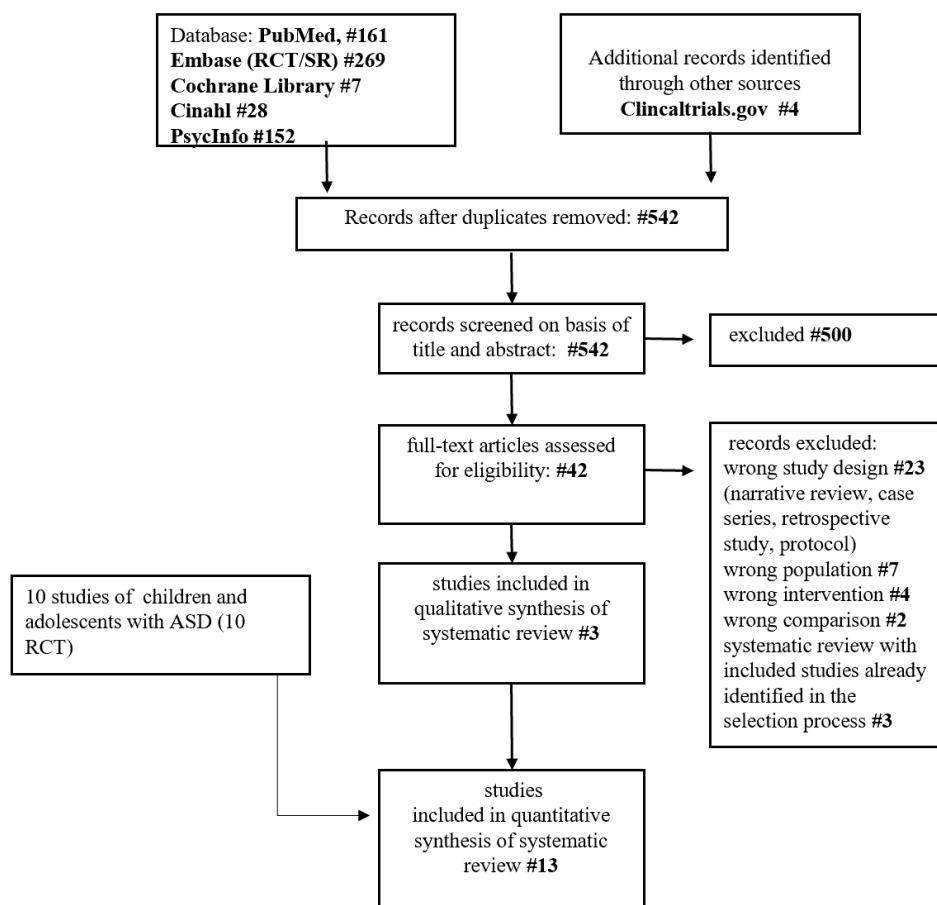


Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD: (a) ASD (sono esclusi adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici o comportamenti problema);
- Intervento: antipsicotici;
- Confronto: assenza di antipsicotici;
- Outcome: Eventi avversi; *Drop-out*;

- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato

PRISMA flow-chart Revisioni sistematiche e studi randomizzati controllati; Popolazione 2: ASD e comportamenti problema



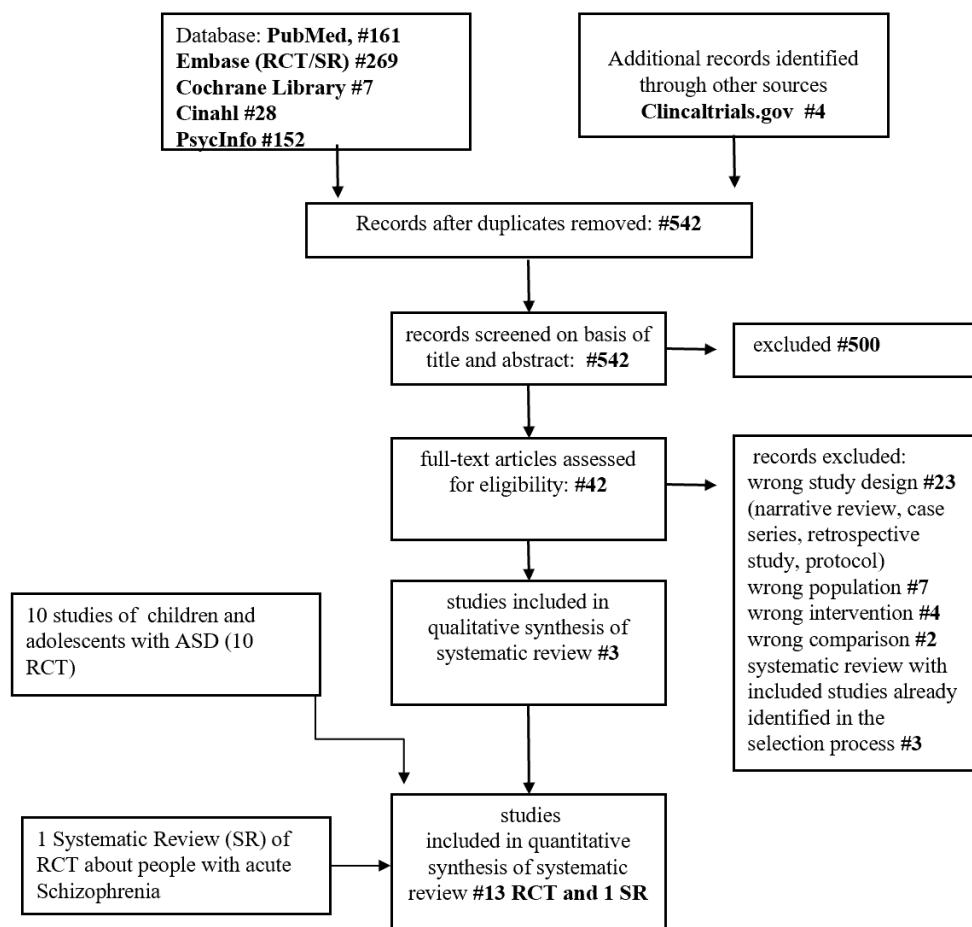
Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD e comportamenti problema;
- Intervento: antipsicotici;
- Confronto: assenza di antipsicotici;
- *Outcome:* Comportamento problema; Comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo; Comportamento problema -

relazioni sociali; Comportamento problema - reazioni affettive; Comportamento problema - risposte sensoriali; Comportamento problema - linguaggio; Comportamento problema - aggressività; Eventi avversi; Eventi avversi; *Drop-out*; Depressione e suicidio; Disturbi dell'umore (bipolari).

- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato

PRISMA flow-chart Revisioni sistematiche e studi randomizzati controllati; Popolazione 3 adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici



Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici.
- Intervento: antipsicotici;
- Confronto: assenza di antipsicotici;

- *Outcome*: Sintomi psicotici; Qualità di vita; Eventi avversi; Eventi avversi; *Drop-out*; Depressione e suicidio; Disturbi dell'umore (bipolari);
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato

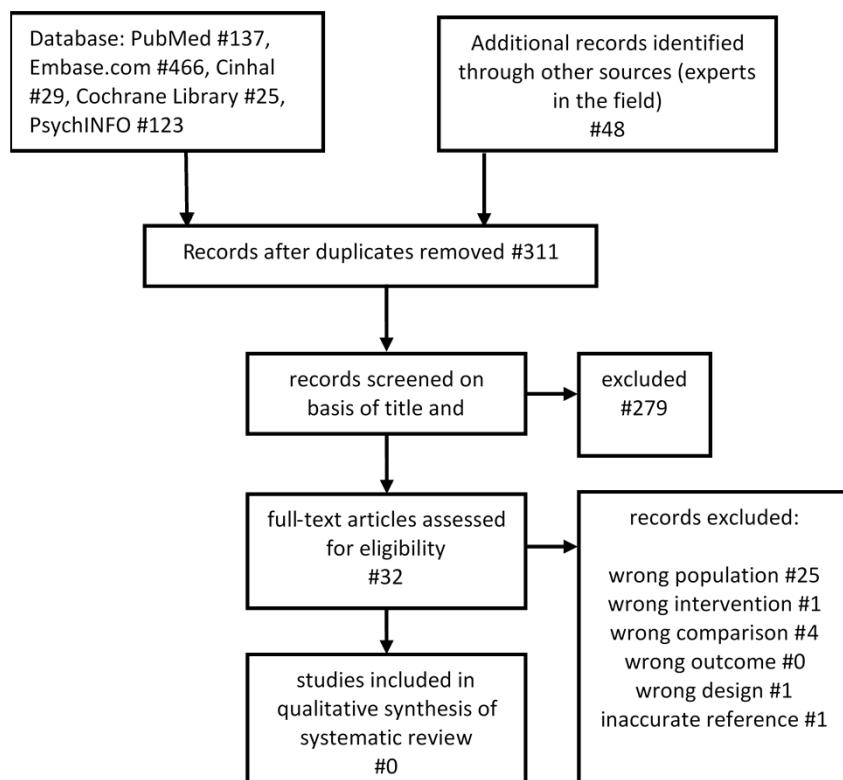
Tabella studi esclusi

| Studio | Ragione per l'esclusione |
|---|--------------------------|
| Posey, D. J., Stigler, K. A., Erickson, C. A., McDougle, C. J. Antipsychotics in the treatment of autism. <i>J Clin Invest</i> ; Jan 2008. | Disegno di studio errato |
| Wink, L. K., Adams, R., Horn, P. S., Tessier, C. R., Bantel, A. P., Hong, M., Shaffer, R. C., Pedapati, E. V., Erickson, C. A. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Sep 2018. | Popolazione errata |
| Stigler, K. A., Erickson, C. A., Mullett, J. E., Posey, D. J., McDougle, C. J. Paliperidone for irritability in autistic disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Feb 2010. | Disegno di studio errato |
| Alfageh, B. H., et al. Safety and tolerability of antipsychotic medication use in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> ; 2018. | Popolazione errata |
| Sochocky, N., Milin, R. Second generation antipsychotics in Asperger's Disorder and high functioning autism: a systematic review of the literature and effectiveness of meta-analysis. <i>Curr Clin Pharmacol</i> ; Nov 2013. | Popolazione errata |
| De Buck, R. P. Antiautistic effect of flupentixol. <i>Acta Psychiatr Belg</i> ; Sep 1974. | Disegno di studio errato |
| Cohen, S. A., Fitzgerald, B. J., Khan, S. R., Khan, A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. <i>J Clin Psychiatry</i> ; Jan 2004. | Confronto errato |
| Hellings, J. A., Reed, G., Cain, S. E., Zhou, X., Barth, F. X., Aman, M. G., Palaguachi, G. I., Mikhnev, D., Teng, R., Andridge, R., Logan, M., Butler, M. G., Han, J. C.. Loxapine add-on for adolescents and adults with autism spectrum disorders and irritability. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Mar 2015. | Confronto errato |
| Horrigan, J. P., Barnhill, L. J. Risperidone and explosive aggressive autism. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Jun 1997. | Disegno di studio errato |
| Gobbi, G., Pulvirenti, L. Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour. <i>J Psychiatry Neurosci</i> ; Sep 2001. | Disegno di studio errato |
| Roitharmel, M., Szymoniak, F., Pollet, C., Beherec, L., Quesada, P., Leclerc, S., Belhaine, A., Rosier, A., Guillen, O. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. <i>J Clin Psychopharmacol</i> ; Dec 2018. | Disegno di studio errato |

| | |
|---|--------------------------|
| Elizur, A., Davidson, S. The evaluation of the anti-autistic activity of sulpiride. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> ; Oct 1975. | Popolazione errata |
| Hellings, J. A., Arnold, L. E., Han, J. C. Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline. <i>Expert Opin Pharmacother</i> ; Apr 2017. | Disegno di studio errato |
| Tsiouris, J. A., Kim, S. Y., Brown, W. T., Pettinger, J., Cohen, I. L. Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative findings from a large scale study. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Mar 2013. | Disegno di studio errato |
| Baghdadli, A., Gonnier, V., Aussilloux, C. [Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders]. <i>Encephale</i> ; May-Jun 2002. | Disegno di studio errato |
| Tang, Y., Chang, C. C., Lave, J. R., Gellad, W. F., Huskamp, H. A., Donohue, J. M. Patient, Physician and Organizational Influences on Variation in Antipsychotic Prescribing Behavior. <i>J Ment Health Policy Econ</i> ; Mar 2016. | Disegno di studio errato |
| Yoon, Y., Wink, L. K., Pedapati, E. V., Horn, P. S., Erickson, C. A.. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Nov 2016. | Popolazione errata |
| Del Casale, A., Kotzalidis, G. D., Sacco, M., Rapinesi, C., De Giorgi, R., Giardini, M., D'Andreagiovanni, M., Carlini, N., Brugnoli, R., Girardi, P. Effectiveness of switching from oral ziprasidone to risperidone in a patient with comorbid autistic disorder, profound intellectual disability, Gilbert syndrome, and exacerbation of psychosis. <i>Psychiatr Danub</i> ; Mar 2016. | Disegno di studio errato |
| Jordan, I., Robertson, D., Catani, M., Craig, M., Murphy, D. Aripiprazole in the treatment of challenging behaviour in adults with autism spectrum disorder. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> ; Oct 2012. | Disegno di studio errato |
| Valdovinos, M. G., Bailey, L., Taylor, S. L.. Examining risperidone use in those diagnosed with autism 1 year after FDA approval. <i>J Clin Psychiatry</i> ; May 2010. | Disegno di studio errato |
| Unwin, G. L., Deb, S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. <i>Am J Ment Retard</i> ; Jan 2008. | Disegno di studio errato |
| NCT01184235, Multidimensional Measurement of Psychopharmacological Treatment Response. Clinicaltrial.gov; | Disegno di studio errato |
| Neppe, V. M. The serotonin 1A neuromodulation of aggression - Bimodal buspirone dosage as a prototype anti-irritability agent in adults. <i>Australian Journal of Psychopharmacology</i> ; 1999. | Intervento errato |
| NCT00709202, Efficacy and Tolerability Study of Betahistine to Ameliorate Antipsychotic Associated Weight Gain. Clinicaltrial.gov; | Intervento errato |
| Stachnik, J. M., Nunn-Thompson, C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. <i>Ann Pharmacother</i> ; Apr 2007. | Disegno di studio errato |
| Rothenberger, A. Psychopharmacological treatment of self-injurious behavior in individuals with autism. <i>Acta Paedopsychiatr</i> ; 1993. | Disegno di studio errato |
| Eckmann, F. [Clinical studies of sulpride on long standing hospitalized schizophrenic patients]. <i>Arzneimittelforschung</i> ; Jul 1974. | Popolazione errata |
| Pardini, M., Guida, S., Gialloreto, L. E. Aripiprazole treatment for coprophagia in autistic disorder. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> ; Fall 2010. | Disegno di studio errato |

| | |
|---|--|
| NCT01269710, Second-Generation Antipsychotic Treatment Indication Effectiveness And Tolerability In Youth (Satiety) Study (SATIETY). Clinicaltrial.gov; | Popolazione errata |
| Xu, Y., Nguyen, D., Davidson, J., Panagiotopoulos, C.. Health Information Preference among Youth and Caregivers related to Second-Generation Antipsychotic Treatment. <i>J Can Acad Child Adolesc Psychiatry</i> ; Nov 2012. | Disegno di studio errato |
| Ruiz, L. M., Damron, M., Jones, K. B., Weedon, D., Carbone, P. S., Bakian, A. V., Bilder, D. A. Antipsychotic Use and Metabolic Monitoring in Individuals with Developmental Disabilities Served in a Medicaid Medical Home. <i>J Autism Dev Disord</i> ; Jun 2016. | Disegno di studio errato |
| Hellings, J. A., Zarcone, J. R., Crandall, K., Wallace, D., Schroeder, S. R. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Fall 2001. | Disegno di studio errato |
| Hellings, J. A., Zarcone, J. R., Valdovinos, M. G., Reese, R. M., Gaughan, E., Schroeder, S. R. Risperidone-induced prolactin elevation in a prospective study of children, adolescents, and adults with mental retardation and pervasive developmental disorders. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Dec 2005. | Intervento errato |
| Wink, L. K., Pedapati, E. V., Horn, P. S., McDougle, C. J., Erickson, C. A. Multiple Antipsychotic Medication Use in Autism Spectrum Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> ; Feb 2017. | Disegno di studio errato |
| Chabrol, H., Bonnet, D., Roge, B. [Psychopharmacology of autism]. <i>Encephale</i> ; May-Jun 1996. | Disegno di studio errato |
| Chez M, Kile S, Lepage C, Parise C, Benabides B, Hankins A. A Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Crossover, Pilot Study of the Effects of Dextromethorphan/Quinidine for the Treatment of Neurobehavioral Symptoms in Adults with Autism. <i>Journal of autism and developmental disorders</i> . 2020;50(5):1532-8. | Intervento errato |
| Im DS. Treatment of Aggression in Adults with Autism Spectrum Disorder: A Review. <i>Harv Rev Psychiatry</i> . 2021;29(1):35-80. | Revisione sistematica che include già tutti i lavori considerati più altri non pertinenti il quesito |
| Salazar de Pablo G, Pastor Jordá C, Vaquerizo-Serrano J, Moreno C, Cabras A, Arango C, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . 2022. | Revisione sistematica che include già tutti i lavori considerati più altri non pertinenti il quesito |
| Yu Y, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal BL, Szatmari P, et al. Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Psychiatry</i> . 2020;20(1):121. | Revisione sistematica che include già tutti i lavori considerati |

PRISMA flow-chart Studi osservazionali (tutte le popolazioni)



Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD, incluse 3 sottopopolazioni: (a) ASD (sono esclusi adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici o comportamenti problema); (b) ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici; (c) ASD e comportamenti problema;
- Intervento: antipsicotici;
- Confronto: assenza di antipsicotici;
- Outcome: Sintomi psicotici; Qualità di vita; Eventi avversi; Eventi avversi; *Drop-out*; Depressione e suicidio; Disturbi dell'umore (bipolari);
- Disegno di studio: studi longitudinali che confrontano due o più gruppi.

Tabella studi esclusi

| Studio | Ragione per l'esclusione |
|---|--------------------------|
| Adler BA, Wink LK, Early M, Shaffer R, Minshawi N, McDougle CJ, Erickson CA. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: a chart review study. <i>Autism</i> . 2015 Jan;19(1):102-6. doi: 10.1177/1362361314524641. | Popolazione errata |
| Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillain O. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2011 Jun;31(3):341-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e318218f4a1. | Confronto errato |
| Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SR, Khan A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2004 Jan;65(1):110-3. | Confronto errato |
| Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ, Stigler KA, McDougle CJ. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2004 Nov;65(11):1531-6. | Popolazione errata |
| Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, McDougle CJ. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2011 Jul;216(1):85-90. doi: 10.1007/s00213-011-2194-7. | Popolazione errata |
| Hellings JA, Jadhav M, Jain S, Jadhav S, Genovese A. Low Dose Loxapine: Neuromotor Side Effects and Tolerability in Autism Spectrum Disorders. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2015 Oct;25(8):618-24. doi: 10.1089/cap.2014.0145. | Popolazione errata |
| Hellings JA, Reed G, Cain SE, Zhou X, Barth FX, Aman MG, Palaguachi GI, Mikhnev D, Teng R, Andridge R, Logan M, Butler MG, Han JC. Loxapine add-on for adolescents and adults with autism spectrum disorders and irritability. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2015 Mar;25(2):150-9. doi: 10.1089/cap.2014.0003. | Popolazione errata |
| Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, Schroeder SR. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. <i>J Autism Dev Disord</i> . 2006 Apr;36(3):401-11. | Popolazione errata |
| Ozhan Yalcin, Gizem Kaymak, Ayten Erdogan, Canan Tanidir, Gul Karacetin, Ali Guven Kılıçoglu, Cانer Mutlu, Hilal Adaletli, Hatice Gunes, Kayhan Bahali, Basak Ayik, and Ozden Sukran Uneri. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> , 2016, 26(9). doi: 10.1089/cap.2015.0020 | Popolazione errata |
| Potenza M N, Holmes J P, Kanes S J, McDougle C J (1999). Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 19: 37-44 | Popolazione errata |

| | |
|--|--|
| Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, et al. Open-label risperidone for Asperger's disorder: negative symptom spectrum response. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005; 66: 1592-1597 | Popolazione errata |
| Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, Belhaine A, Rosier A, Guillen O. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2018 Dec;38(6):577-581. doi: 10.1097/JCP.00000000000000955 | Popolazione errata |
| Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2012 Sep;223(2):237-45. doi: 10.1007/s00213-012-2711-3 | Popolazione errata |
| de Kuijper GM, Hoekstra PJ. An Open-Label Discontinuation Trial of Long-Term, Off-Label Antipsychotic Medication in People With Intellectual Disability: Determinants of Success and Failure. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2018 Nov;58(11):1418-1426. doi: 10.1002/jcph.1271 | Intervento errato |
| 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. <i>Child Psychiatry Hum Dev</i> . 2017 Oct;48(5):796-806. doi: 10.1007/s10578-016-0704-x | Popolazione errata |
| Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2016 Nov;26(9):822-827 | Popolazione errata |
| 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. <i>J Autism Dev Disord</i> . 2016 Apr;46(4):1153-63. doi: 10.1007/s10803-015-2628-x | Popolazione errata |
| Ziprasidone may help treat behavior problems associated with autism. (2003). Brown University Child & Adolescent Psychopharmacology Update, 5(1), 1-5. | Referenza inaccurata, incompleta (il titolo non risulta pubblicato in tale rivista, peraltro attiva solo dal 2005) |
| Bokszanska, A., Martin, G., Vanstraelen, M., Holt, G., Bouras, N., & Taylor, D. (2003). Risperidone and olanzapine in adults with intellectual disability: a clinical naturalistic study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 18(5), 285-291. doi:10.1097/01.yic.0000080802.87368.48. | Confronto errato |
| Fung, L. K., Chahal, L., Libove, R. A., Bivas, R., & Hardan, A. Y. (2012). A retrospective review of the effectiveness of aripiprazole in the treatment of sensory abnormalities in autism. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> , 22(3), 245-248. | Popolazione errata |
| Hardan, A. Y., Jou, R. J., & Handen, B. L. (2005). Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. <i>J Autism Dev Disord</i> , 35(3), 387-391. | Popolazione errata |
| Hellings, J. A., Boehm, D., Yeh, H. W., Butler, M. G., & Schroeder, S. R. (2011). Long-term aripiprazole in youth with developmental disabilities including autism. <i>Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities</i> , 4(1), 40-52. | Popolazione errata |

| | |
|---|--------------------------|
| Hongkaew, Y., Ngamsamut, N., Puangpetch, A., Vanwong, N., Srisawasdi, P., Chamnanpho, M., [...] Sukasem, C. (2015). Hyperprolactinemia in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder treated with risperidone. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> , 11, 6. | Popolazione errata |
| Horrigan, J. P., & Barnhill, L. J. (1997). Risperidone and explosive aggressive autism. <i>J Autism Dev Disord</i> , 27(3), 313-323. | Popolazione errata |
| Ishitobi, M., Hiratani, M., Kosaka, H., Takahashi, T., Mizuno, T., Asano, M., [...] Wada, Y. (2012). Switching to aripiprazole in subjects with pervasive developmental disorders showing tolerability issues with risperidone. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , 37(1), 128-131. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.12.015. | Popolazione errata |
| Kastner, T., & Walsh, K. K. (2004). A Retrospective Analysis of the Efficacy of Risperidone in People With Developmental Disabilities Living in Institutional Settings. <i>Mental Health Aspects of Developmental Disabilities</i> , 7(1), 10-20. | Confronto errato |
| Khan, B. U. (1997). Risperidone for severely disturbed behavior and tardive dyskinesia in developmentally disabled adults. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> , 27(4), 479-489. | Popolazione errata |
| Kumazaki, H., Watanabe, K., Imasaka, Y., Iwata, K., Tomoda, A., & Mimura, M. (2014). Risperidone-associated urinary incontinence in patients with autistic disorder with mental retardation. <i>J Clin Psychopharmacol</i> , 34(5), 624-626. doi:10.1097/JCP.0000000000000197 | Disegno di studio errato |
| Malone, R. P., Delaney, M. A., Hyman, S. B., & Cater, J. R. (2007). Ziprasidone in adolescents with autism: An open-label pilot study. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> , 17(6), 779-790. | Popolazione errata |
| Ngamsamut, N., Hongkaew, Y., Vanwong, N., Srisawasdi, P., Puangpetch, A., Chamkrachangpada, B., ... Sukasem, C. (2016). 9-Hydroxyrisperidone-Induced Hyperprolactinaemia in Thai Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> , 119(3), 267-272. doi:10.1111/bcpt.12570. | Popolazione errata |
| Read, S. G., & Rendall, M. (2007). An open-label study of risperidone in the improvement of quality of life and treatment of symptoms of violent and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability. <i>Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities</i> , 20(3), 256-264. | Popolazione errata |
| Wink, L. K., Early, M., Schaefer, T., Pottenger, A., Horn, P., McDougle, C. J., & Erickson, C. A. (2014). Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> , 24(2), 78-82. doi:10.1089/cap.2013.0099. | Popolazione errata |

Popolazione 1: adulti con diagnosi di ASD

Evidence to Decision Framework

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici? | |
|---|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD (sono esclusi adulti con ASD e comorbidità di sintomi psicotici o comportamenti problema) |
| INTERVENTO: | Farmaci antipsicotici |
| CONFRONTO: | No farmaci antipsicotici |
| ESITI PRINCIPALI: | Eventi avversi; <i>Drop-out</i> |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Sistema Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | Linea guida sulla diagnosi e sul trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | <p>La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata.</p> <p>Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi.</p> <p>Membri assenti: Mauro Andreoli</p> |

| Problema | | |
|---|---|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si | <p>Gli adulti con ASD inoltre presentano altre condizioni sintomatologiche concomitanti, sia di tipo medico che psichiatrico, in misura significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale, incluso il rischio di morte prematura (Operto <i>et al.</i>, 2017). Le comorbidità più frequenti sono l'epilessia, l'ADHD, la depressione, l'ansia, i disturbi gastrointestinali. Tali disturbi spesso impongono un significativo carico emotivo ed</p> | |

| | | |
|---|---|--|
| <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>economico, sia per le persone che presentano la condizione, sia per le loro famiglie. Prendersi cura di PcASD, con necessità di supporto consistente e molto consistente, può essere impegnativo, poiché esse hanno bisogno di sostegno da parte di servizi sanitari e assistenziali, medici, farmacie e ospedali, per l'intero arco della vita</p> <p>Attualmente 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. La <i>Food and Drug Administration</i> degli Stati Uniti (FDA) definisce come obiettivi <i>target</i> della farmacoterapia in giovani adulti con disturbo dello spettro autistico (Posey <i>et al.</i>, 2008) i sintomi non <i>core</i>, come l'auto ed eteroaggressività, i comportamenti problema, e l'irritabilità o i disturbi associati, come i sintomi psicotici. Tra gli antipsicotici atipici, risperidone e aripiprazolo, sono gli unici farmaci che hanno ricevuto l'approvazione della FDA statunitense per il trattamento dei problemi comportamentali associati all'autismo, in particolare l'irritabilità.</p> | |
|---|---|--|

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

| Giudizi | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione non sono state identificate prove utili per la valutazione degli effetti desiderabili.</p> | <p>Si sottolinea che, sebbene il presente <i>EtD framework</i> si riferisca alla sola popolazione "adulti con ASD", la strategia di ricerca descritta include tutte le sotto-popolazioni</p> |

| | | considerate, ovvero: (a) adulti con ASD (sono esclusi adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici o comportamenti problema); (b) adulti con ASD e comportamenti problema; (c) adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
|---|---|--|
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati inclusi tre studi randomizzati controllati con placebo, di cui due con disegno cross-over sono stati inclusi (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) per la valutazione degli effetti indesiderabili.</p> <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con risperidone somministrato a un dosaggio di 2mg/die per 3-5 settimane (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998) e 2.9mg/die per 12 settimane e uno con alopéridolo (dose finale 1-1.5mg/die somministrato per 6 settimane) per un totale di 107 individui. Dei 3 studi inclusi, solo 1 ha preso in considerazione la sola popolazione adulta, mentre gli altri due hanno considerato una popolazione mista (bambini,</p> | <p>Per l'<i>outcome</i> eventi avversi il <i>follow up</i> è limitato a 24 settimane, mentre tipicamente le PcASd assumono i farmaci per un arco di tempo maggiore. Il <i>Panel</i> ha ritenuto</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>adolescenti e adulti), includendo in totale 59 adulti con un <i>range</i> di età compreso tra 19 e 56 anni. La maggior parte degli individui inclusi era di genere maschile (63%). Uno studio soltanto ha preso in considerazione la sola popolazione con disturbo dello spettro autistico, mentre i due studi sul risperidone hanno incluso uno il 90% ASD (70% Disturbo autistico; 20% PDD-NOS) e l'altro il 100% ASD (55% autismo; 45% PDD-NOS). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV. Uno studio riportava l'uso di scale di supporto alla diagnosi (<i>Autism Diagnostic Interview – Revised</i>, ADI-R e <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>, ADOS). Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti e uno in Canada.</p> <p>La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 21 a 24 settimane. Le scale usate per valutare i risultati di interesse sono state: <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e le sue 5 sottoscale (Comportamenti motori sensoriali, relazioni sociali, reazioni affettive, risposte sensoriali e linguaggio); SIB-Q (<i>Self Injurious Behavior Questionnaire</i>).</p> <p>Inoltre, è stato deciso di inserire risultati provenienti da studi RCT con popolazioni diverse, quali bambini e adolescenti con ASD (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004) per gli eventi avversi.</p> | <p>importante evidenziare, nonostante la numerosità campionaria ridotta negli studi dei partecipanti di genere femminile, che potrebbero esserci differenze negli eventi avversi in base al genere, con uno svantaggio per le femmine ASD.</p> |
| Qualità delle prove | | |
| Qual è la qualità complessiva delle prove? | | |
| Giudizi | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>Complessivamente la qualità delle prove è MOLTO BASSA.</p> <p>La qualità delle prove è stata abbassata per rischi di distorsione degli esiti rilevati negli studi, legati principalmente alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi non è stato possibile giudicare la presenza o meno di un rischio di <i>bias</i> di selezione per</p> | |

| | | |
|--|---|---------------------------|
| | <p>carenza di informazioni sulla generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento della lista di allocazione ai trattamenti), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio o sono risultati persi al <i>follow up</i> (attrito) e al <i>selective outcome reporting</i> (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi).</p> <p>Sono stati riscontrati problemi di imprecisione in quasi tutte le stime dovuta alla scarsa numerosità campionaria degli studi e problemi di diretta trasferibilità dei risultati poiché sono stati inclusi nella valutazione studi con popolazioni differenti rispetto a quella a cui si riferisce il quesito (PICO). Sono stati infatti considerati studi su popolazioni di bambini e adolescenti con ASD.</p> | |
| <p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <p>● Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità</p> <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 3 studi e sono stati esclusi: 1 studio perché aveva come obiettivo determinare le preferenze dei giovani e degli assistenti sanitari sui programmi di educazione sanitaria relativi al trattamento con antipsicotici di seconda generazione (Xu <i>et al.</i>, 2012), gli altri 2 studi perché valutavano l'accettabilità (Tsiouris <i>et al.</i>, 2013; Unwin & Deb, 2008).</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni sui valori delle PcASD negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno riportava informazioni utili a rilevare i valori.</p> | | |
| <p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p> | | |

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>La qualità delle prove riscontrate circa l'efficacia del trattamento con antipsicotici nel ridurre i sintomi nucleari non è valutabile, a causa dell'assenza di studi su questo <i>outcome</i>.</p> <p>Esistono incertezze sul possibile aumento degli eventi avversi e sul tasso di abbandono degli studi per cause legate al trattamento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa o molto bassa (per tale ragione è presente incertezza).</p> <p>Per quanto riguarda i valori e le preferenze non sono emersi studi effettuati nella popolazione adulta con ASD.</p> | |
| Risorse necessarie | | |
| Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di analisi economica sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state, inoltre, cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno riportava informazioni utili sull'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla</p> | <p>Il Panel ha ampiamente discusso le risorse necessarie. Al termine della discussione ha concluso di formulare il giudizio "varia" tenendo conto della diversità dei farmaci, delle differenti tipologie di</p> |

| | <p>valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>Costo delle alternative farmacologiche</p> <p>Nella tabella sono stati riportati il costo unitario (prezzo/mg) dei farmaci di cui è stato possibile reperire l'informazione (AIFA, 2018a), la posologia media e il range di assunzione giornaliero per ciascun principio attivo (AIFA, 2005, 2016a, 2016b, 2017, 2018b, 2019a, 2019b, 2019c).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Principio attivo</th><th>Prezzo/mg</th><th>Posologia media/die (min-max)</th><th>Costo medio mensile (min-max)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aloperidol</td><td>€ 0,0369</td><td>2(0,25-4)</td><td>€ 2,25 (€ 0,28- € 4,49)</td></tr> <tr> <td>Aripiprazolo</td><td>€ 0,0961</td><td>10 (1-20)</td><td>€ 29,23 (€ 2,93- € 58,46)</td></tr> <tr> <td>Clozapina</td><td>€ 0,0052</td><td>100 (0,125-300)</td><td>€ 15,72 (€0,02-€ 47,17)</td></tr> <tr> <td>Levosulpiride</td><td>€ 0,0152</td><td>72 (25-200)</td><td>€ 33,41(€11,6-€ 92,80)</td></tr> </tbody> </table> | Principio attivo | Prezzo/mg | Posologia media/die (min-max) | Costo medio mensile (min-max) | Aloperidol | € 0,0369 | 2(0,25-4) | € 2,25 (€ 0,28- € 4,49) | Aripiprazolo | € 0,0961 | 10 (1-20) | € 29,23 (€ 2,93- € 58,46) | Clozapina | € 0,0052 | 100 (0,125-300) | € 15,72 (€0,02-€ 47,17) | Levosulpiride | € 0,0152 | 72 (25-200) | € 33,41(€11,6-€ 92,80) | <p>servizi coinvolti e della variabilità nelle competenze dei professionisti coinvolti nella somministrazione,</p> |
|------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|----------|-----------|-------------------------|--------------|----------|-----------|---------------------------|-----------|----------|-----------------|-------------------------|---------------|----------|-------------|------------------------|--|
| Principio attivo | Prezzo/mg | Posologia media/die (min-max) | Costo medio mensile (min-max) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aloperidol | € 0,0369 | 2(0,25-4) | € 2,25 (€ 0,28- € 4,49) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aripiprazolo | € 0,0961 | 10 (1-20) | € 29,23 (€ 2,93- € 58,46) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clozapina | € 0,0052 | 100 (0,125-300) | € 15,72 (€0,02-€ 47,17) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Levosulpiride | € 0,0152 | 72 (25-200) | € 33,41(€11,6-€ 92,80) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|-----------------|----------|---------------|---------------------------|
| Lurasidone | € 0,0495 | 20 (20-60) | € 30,12 (€13,12- € 91,20) |
| Olanzapina | € 0,0884 | 5 (2,5-20) | € 13,46 (€ 6,73-€ 53,82) |
| Risperidone | € 0,1541 | 1 (0,125-300) | € 4,69 (€ 0,59-€ 28,12) |
| Trifluoperazina | € 0,0239 | 3,5 (1-5) | € 2,54 (€ 0,06-€ 3,63) |

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>I dati di costo riportati non si riferiscono strettamente alla popolazione e alla condizione in oggetto.</p> <p>I costi degli scenari di spesa minima potrebbero essere differenti.</p> | |

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmen | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di costo-efficacia sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state, inoltre, cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |

| te è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia ● Nessuno studio incluso | | |
|--|---|---------------------------|
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| o Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità o Probabilmente nessun impatto o Probabilmente aumenta l'equità o Aumenta l'equità o Varia o Non lo so | Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Sono state, inoltre, cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i> , 2006; McDougle <i>et al.</i> , 1998; Remington <i>et al.</i> , 2001). Nessuno riportava informazioni utili sull'argomento. | |
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i> ? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| o No o Probabilmente no o Probabilmente sì | Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> ed inclusi due studi sull'uso e sulle preferenze (Tsiouris <i>et al.</i> , 2013; Unwin & Deb, 2008). Lo studio di Tsiouris e coll. (2013), ha coinvolto 4.069 adulti con disabilità intellettuale, di cui il 35–47% | |

| | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>presentava anche disturbo dello spettro autistico e ha indagato la frequenza di utilizzo delle diverse classi farmacologiche e la tipologia di sintomatologia associata che ha condotto il medico alla prescrizione.</p> <p>I risultati mostrano che gli antipsicotici atipici sono la classe farmacologica maggiormente prescritta, ovvero il 67% (1.588 / 2.361), sul 39% del numero totale della popolazione oggetto dello studio (1.588 / 4.069). I disturbi principalmente trattati con antipsicotici atipici sono stati la psicosi (70%) e il disturbo bipolare (67%), seguiti da circa il 60% di coloro i quali presentavano: disturbi del controllo degli impulsi, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi di personalità; Il 50% aveva diagnosi di depressione e ansia; e il 56% con ASD. Tra coloro i quali presentavano comportamenti problema e sindrome di Down, circa il 20% era trattato con questa classe di farmaci. L'uso di più di uno psicotropo della stessa categoria farmacologica nella stessa persona era più alto per: disturbo bipolare, psicosi, depressione, disturbi della personalità, disturbo ossessivo-compulsivo e ASD. Del numero totale di antipsicotici atipici prescritti per ciascuna diagnosi, la sintomatologia più comune era relativa alla gestione del disturbo psichiatrico. L'utilizzo per la gestione dei comportamenti problema era più comune nell'ASD e nella sindrome di Down.</p> <p>Nello studio di Unwin & Deb (2008), gli autori hanno indagato le preferenze di prescrizione tra gli psichiatri che lavorano nel campo delle disabilità intellettive, tramite un questionario. Sono stati analizzati un totale di 108 questionari completati.</p> <p>Agli psichiatri è stato chiesto di fornire una classifica sui farmaci antipsicotici (antipsicotici atipici e antipsicotici tipici) quando gli antipsicotici sono stati scelti come opzione di trattamento. I risultati indicano che c'era una forte preferenza per gli antipsicotici atipici rispetto agli antipsicotici tipici per la gestione sia dell'aggressività che dell'autolesionismo, con una larga maggioranza di esperti che classificavano gli antipsicotici atipici come prima scelta, 86,1% per aggressività e 85,2% per comportamento autolesionistico.</p> | |
|---|---|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Il risperidone era l'antipsicotico atipico più scelto, seguito da olanzapina e poi quetiapina. L'ordine di preferenza per ogni problema comportamentale era lo stesso, con poca differenza nei punteggi medi. Il punteggio medio per risperidone era di 4,60 (DS 1,04) per aggressività e 4,16 (DS 1,73) per comportamento autolesionistico, su un punteggio medio massimo di 5. I punteggi medi per eteroaggressività per olanzapina erano 3,34 (DS 1,54) e per comportamento autolesionistico 3,03 (DS 1,77). Per quetiapina i punteggi medi erano 1,95 (DS 1,57) e 1,66 (DS 1,64), rispettivamente.</p> <p>Sono state valutate le preferenze per i gruppi di antipsicotici atipici in caso di autismo. Ai membri del gruppo di esperti è stato chiesto di considerare un adulto con autismo e disabilità intellettuale che presenta aggressività o comportamento autolesionistico e per il quale non era possibile confermare una diagnosi di comorbidità con il disturbo psichiatrico. I risultati indicano che il gruppo di esperti ha tenuto in gran parte le stesse preferenze delle domande precedenti in cui l'autismo non era menzionato. L'ordine di preferenza è rimasto lo stesso per gli antipsicotici atipici, con poca differenza nei punteggi medi, ovvero il punteggio medio ottenuto per risperidone era 0,86 (DS 0,35) per aggressività e 0,85 (DS 0,36) per comportamenti autolesivi. Mentre il punteggio medio per olanzapina era 0,11 (DS 0,32) e 0,09 (DS 0,29), rispettivamente.</p> <p>Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento abbiamo inoltre estratto, nell'ambito della revisione sistematica su efficacia e sicurezza del trattamento, i dati relativi ai <i>drop-out</i>.</p> <p>Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDouglee coll. (1998) nel braccio placebo, 4 su un totale di 16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3 su 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia.</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Nello studio di Hellings e coll. (2006), dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o sono stati selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al <i>follow up</i>.</p> <p>Il terzo studio riporta i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both</i> (STOMP, 2021), un progetto nazionale britannico contro la sovrasomministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, da psichiatri, infermieri, psicologi, farmacisti, terapisti, educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). Un totale di 945 richieste sono state esaminate, da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD) e prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Il 91% (858 delle 945 richieste) aveva la prescrizione di almeno un antipsicotico al momento della richiesta. Al 18% sono stati prescritti più di un farmaco antipsicotico da somministrare contemporaneamente. Al 6% dei pazienti è stata prescritta una "dose elevata" di un singolo tipo di farmaco antipsicotico da somministrare regolarmente. La dose alta è definita come una dose che è al di sopra dell'intervallo raccomandato dal <i>British National Formulary</i> (www.nice.org.uk/About/What-we-do/Evidence-Services/British-National-Formulary). Il 28% dei partecipanti aveva una maggiore probabilità di ricevere una combinazione di farmaci antipsicotici equivalenti a una dose elevata perché gli venivano prescritti farmaci antipsicotici da somministrare "secondo necessità".</p> | |
|--|---|--|

| | <p>In totale, il 51% (398) dei pazienti che avevano la prescrizione di un antipsicotico avevano una diagnosi formale di psicosi o disturbo affettivo bipolare. Il comportamento aggressivo e provocatorio era presente nel 58% (545) dei casi ed era comunemente descritto nelle proposte logiche di trattamento, alcune delle quali lo proponevano come etichetta diagnostica. Inoltre, al 43% (339) è stato prescritto un antipsicotico per il comportamento provocatorio senza che vi fosse alcun riferimento a una diagnosi formale di psicosi. Sono state, inoltre, cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |
|---|---|---------------------------|
| Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Sono state, inoltre, cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |

Riassunto dei giudizi

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|--|--|---|---|---|--------------------------|--------------|------------------------|--|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Si | | Varia | Non so | |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Varia | Non so | |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Varia | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso | |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Possibile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Non so | |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso | |

| RISORSE NECESSARIE | GIUDIZI | | | | | | |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------|--------------|-------------------------------|
| | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |

Tipo di raccomandazione

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input checked="" type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/> |
|--|---|--|--|---|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Marien Gonzalez-Lorenzo, Vanna Pistotti

Data: 26/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Qualità delle prove | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|---------|---------|---------|------------|
| | | | | | | | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | Effetto | Qualità | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

Eventi avversi (follow up: intervallo 21 settimane a 24 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|-------|-----------------------------|------------------------|-------------|----------------------|--|---------------------|---------|
| 3 ^{1,2,3} | studi randomizzati | grave | non importante ^b | grave ^{c,d,e} | molto grave | nessuno ^g | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con aloperidolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salvazione eccessiva. Nel braccio di placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | ⊕○○○ Molto bassa | CRITICA |
|--------------------|--------------------|-------|-----------------------------|------------------------|-------------|----------------------|--|---------------------|---------|

Eventi avversi (follow up: 8 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------|----------------|--------------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|---------------------------|---|---------------------|---------|
| 10 ^{4,5,6, 7,8,9,10,11 1,12,13} | studi randomizzati | grave | non importante | molto grave ⁱ | non importante | nessuno | 485/557 (87,1%) | 241/367 (65,7%) | RR 1,19 (1,07 1,32) | 12 più per 100 (da 5 più a 21 più) | ⊕○○○ Molto bassa | CRITICA |
|--|--------------------|-------|----------------|--------------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|---------------------------|---|---------------------|---------|

Drop-out

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | Nº di pazienti | Effetto | | Qualità | Importanza |
|--------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|-----------------------|--------------------------|-------------------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | |
| 3 ^{1,2,3} | studi randomizzati | grave ^a | non importante ^b | molto grave ^{c,j} | molto grave ^f | nessuno | Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle 1998, nel braccio placebo 4/16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3/ 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di una marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia. Nello studio di Hellings 2006, dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al follow up. Nello studio di Remington 2001 nel gruppo di alopéridolo 10/33 hanno abbandonato lo studio (per eventi avversi e per comportamenti problema) mentre mentre 11/32 hanno abbandonato lo studio nel gruppo di placebo. | ⊕○○○ | Molto bassa | CRITICA | |

Qualità della vita - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Depressione e suicidio - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il

nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.

- b) Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati
- c) Lo studio di McDougle 1998 ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non direttamente trasferirle in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.
- d) Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- e) È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.
- f) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presente di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- g) Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.
- h) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- i) È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.
- j) È stato abbassato di due livelli perché la popolazione ha una co-occorrenza di comportamenti problema, e non tutta la popolazione erano adulti

Bibliografia

1. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
2. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and

- other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
3. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
 4. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>.
 5. Nct, 2012. Janssen Pharmaceutical KK.. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>
 6. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
 7. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
 8. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
 9. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
 10. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
 11. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>

12. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
13. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Summary of Findings

| Estiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|--|------------------------------------|--|--|--|----------|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso <i>follow up:</i> intervallo 21 settimane a 24 settimane | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con aloperidolo, sono stati identificati 7 eventi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculoglia ricorrente risolta dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrato ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio di placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | - | (3 RCT) ^{1,2,3} | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d,e,f,g} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi avversi associati al loro utilizzo | |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso <i>follow up:</i> 8 settimane | Popolazione in studio 66 per 100 78 per 100 (70 a 87) | RR 1.19 (1,07 a 1,32) | 924 (10 RCT) ^{10,11,12,13,4,5,6,7,8,9} | ⊕○○○ Molto bassa ^{e,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi avversi associati al loro utilizzo. Gli antipsicotici potrebbero indurre un lieve aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi. | |
| Drop-out | Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle 1998, nel braccio placebo 4/16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3/ 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di una marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia. Nello studio di Hellings 2006, dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o | - | (3 RCT) ^{1,2,3} | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,f,j} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel ridurre il numero di partecipanti che abbandonano lo studio | |

| Estiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|--|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| | selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al <i>follow up</i> . Nello studio di Remington 2001 nel gruppo di aloperidolo 10/33 hanno abbandonato lo studio (per eventi avversi e per comportamenti problema) mentre 11/32 hanno abbandonato lo studio nel gruppo di placebo. | | | | | |
| Qualità della vita - non riportato | - | - | - | - | - | |
| Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato | - | - | - | - | - | |
| Depressione e suicidio - non riportato | - | - | - | - | - | |

Spiegazioni

- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati
- Lo studio di McDougle 1998 ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non direttamente trasferiribilità in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.
- Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.

- f. È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presenta di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- g. Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.
- h. È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- i. È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.
- j. È stato abbassato di due livelli perché la popolazione ha una co-occorrenza di comportamenti problema, e non tutta la popolazione erano adulti

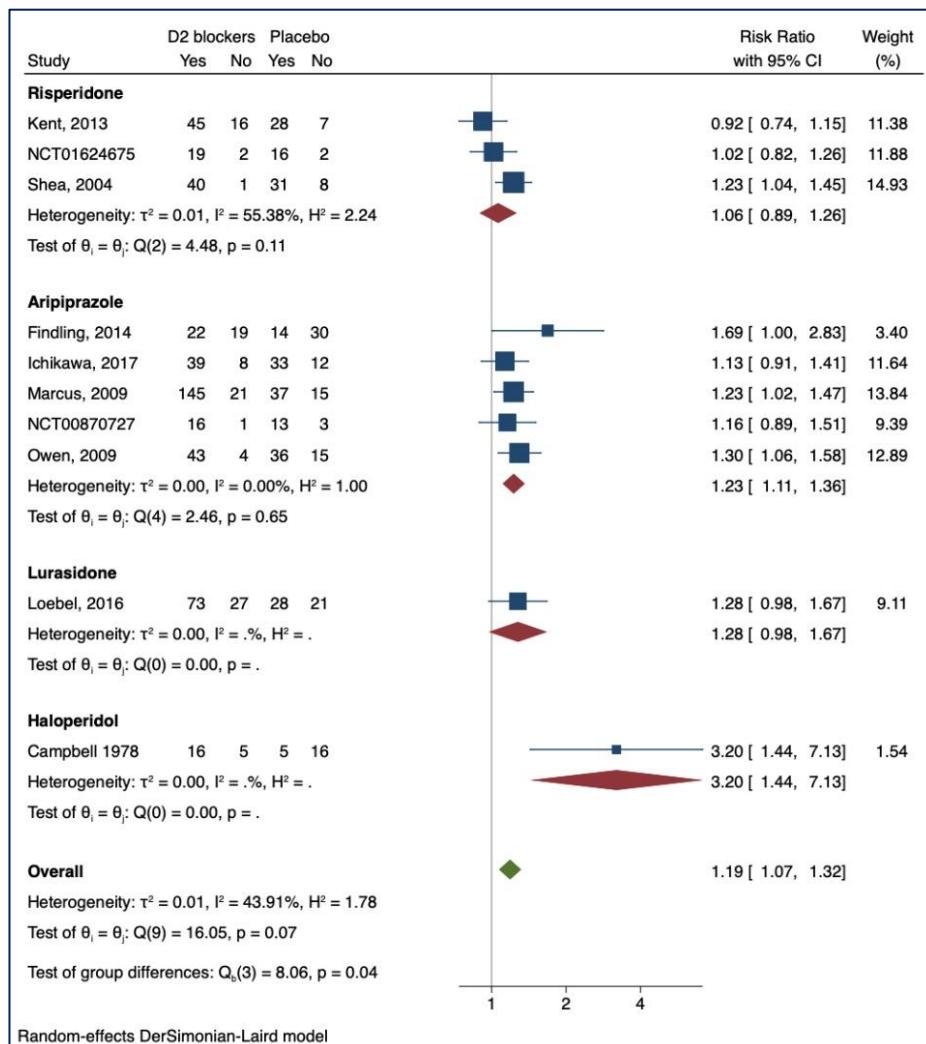
Bibliografia

1. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
2. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
3. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
4. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>.
5. Nct, 2012. Janssen Pharmaceutical KK.. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>
6. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic

- disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
7. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
 8. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
 9. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
 10. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
 11. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
 12. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
 13. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Forest Plot

Eventi avversi; *Follow up otto settimane*



Bibliografia

- AIFA 2005. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Trifluoperazina. 2005. Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000143_011531_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2016a. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Clozapina. (2016). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002322_044467_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2016b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Levosulpiride. (2016). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007046_026009_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2017. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Lurasidone. (2017). Available from: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Lurasidone; last visited 23/10/22
- AIFA 2018a. Agenzia Italiana del Farmaco. Liste di Trasparenza. (2018). Available from: <https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza>; last visited 23/10/22
- AIFA 2018b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aloperidolo. (2018). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003018_040351_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019a. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Risperidone. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001445_028752_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aripiprazolo. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000813_043743_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019c. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Olanzapina. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_039987_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>

- Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)
- CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
- Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
- Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
- Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
- Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
- Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
- Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>

Nct 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>

Operto FF, Martino F, Rinaldi A, Cerracchio A, Salvati G, Orza M, et al. Long-term outcome of autistic spectrum disorder: a retrospective case study in a southern Italian region. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0399-z>

Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest.* 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>

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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>

Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>

STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6

Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL. Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative findings from a large scale study. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(3):719-31. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1617-6>

Unwin GL, Deb S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. *Am J Ment Retard.* 2008;113(1):19-31. <https://doi.org/10.1352/06-034.1>

Xu Y, Nguyen D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Health Information Preference among Youth and Caregivers related to Second-Generation Antipsychotic Treatment. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(4):302-9.

Popolazione 2: adulti con diagnosi di ASD e comportamenti problema

Evidence to Decision Framework

| Negli adulti con ASD si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici? | |
|--|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD e comportamenti problema |
| INTERVENTO: | Farmaci antipsicotici |
| CONFRONTO: | No farmaci antipsicotici |
| ESITI PRINCIPALI: | Comportamento problema; Comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo; Comportamento problema - relazioni sociali; Comportamento problema - reazioni affettive; Comportamento problema - risposte sensoriali; Comportamento problema - linguaggio; Comportamento problema - aggressività; Eventi avversi; <i>Drop-out</i> ; Depressione suicidio; Disturbi dell'umore (bipolari); Qualità della vita |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Sistema Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | LINEA GUIDA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO NEGLI ADULTI |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del <i>Panel</i> sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Bergamin Consuelo, Bertelli Marco, Catania Danilo, Cavagnola Roberto, Cirrincione Pietro, Corti Serafino, Cognale Marusca, Faggioli Raffaella, Giogoli Anna Maria, Grittani Serenella, Pace Pasqualina, Starace Fabrizio, Valenti Marco, Schünemann Holger, Barbui Corrado Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi. Membri assenti: Mauro Andreoli |

Problema

Il problema è una priorità?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Le PcASD adulte inoltre presentano altre condizioni sintomatologiche concomitanti, sia di tipo medico sia psichiatrico, in misura significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale, incluso il rischio di morte prematura (Operto <i>et al.</i>, 2017). Le comorbidità più frequenti sono l'epilessia, l'ADHD, la depressione, l'ansia, i disturbi gastrointestinali. Tali disturbi spesso impongono un significativo carico emotivo ed economico, sia per le persone che presentano la condizione, sia per le loro famiglie. Prendersi cura di PcASD, con necessità di supporto molto consistente, può essere impegnativo, poiché esse hanno bisogno di sostegno da parte di servizi sanitari e assistenziali, medici, farmacie e ospedali, per l'intero arco della vita. Attualmente 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. La <i>Food and Drug Administration</i> degli Stati Uniti (FDA) definisce come obiettivi <i>target</i> della farmacoterapia in giovani adulti con disturbo dello spettro autistico (Posey <i>et al.</i>, 2008) i sintomi non <i>core</i>, come l'auto ed eteroaggressività, i comportamenti problema, e l'irritabilità o i disturbi associati, come i sintomi psicotici. Tra gli antipsicotici atipici, risperidone e aripiprazolo, sono gli unici farmaci che hanno ricevuto l'approvazione della FDA statunitense per il trattamento dei problemi comportamentali associati all'autismo, in particolare l'irritabilità.</p> | |
| Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
| Giudizi | | |
| <input type="radio"/> Irrilevantio Piccoli | RICERCA DELLE PROVE Al termine del processo di selezione sono stati inclusi i 3 studi randomizzati controllati con placebo, di cui due | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE Si sottolinea che, sebbene il presente EtD |

| | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>con disegno <i>cross-over</i> (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001)</p> <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con risperidone somministrato a un dosaggio di 2 mg/die per 3-5 settimane (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998) e 2,9 mg/die per 12 settimane e uno con aloperidolo (dose finale 1-1,5 mg/die somministrato per 6 settimane) per un totale di 107 individui. Dei tre studi inclusi, solo uno ha preso in considerazione la sola popolazione adulta, mentre gli altri due hanno considerato una popolazione mista (bambini, adolescenti e adulti), includendo in totale 59 adulti con un <i>range</i> di età compreso tra 19 e 56 anni. La maggior parte degli individui inclusi era di genere maschile (63%). Uno studio soltanto ha preso in considerazione la sola popolazione con disturbo dello spettro autistico, mentre i due studi sul risperidone hanno incluso uno il 90% ASD (70% disturbo autistico; 20% PDD-NOS) e l'altro il 100% ASD (55% autismo; 45% PDD-NOS). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV. Uno studio riportava l'uso di scale di supporto alla diagnosi (<i>Autism Diagnostic Interview – Revised</i>, ADI-R e <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>, ADOS). Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti e uno in Canada. La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 21 a 24 settimane. Le scale usate per valutare i risultati di interesse sono state: <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e le sue 5 sottoscale (comportamenti motori sensoriali, relazioni sociali, reazioni affettive, risposte sensoriali e linguaggio); <i>Self Injurious Behavior Questionnaire</i> (SIB-Q); <i>Aberrant Behaviour Checklist Community scale</i> (ABC).</p> <p>Per quanto riguarda l'uso di antipsicotici per il trattamento dei comportamenti problema in PcASD adulte, considerata la scarsità di prove provenienti da studi randomizzati e controllati, nonché la trasferibilità indiretta dei risultati alla popolazione d'interesse, è stata effettuata una ricerca aggiuntiva degli studi osservazionali. Dalla ricerca effettuata non sono emersi studi informativi. Va tuttavia rilevato che diversi studi</p> | <p><i>framework</i> si riferisce alla sola popolazione "adulti con ASD e comportamenti problema", la strategia di ricerca descritta include tutte le sotto-popolazioni considerate, ovvero: (a) adulti con ASD (sono esclusi adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici o e comportamenti problema); (b) adulti con ASD e con comportamenti problema; (c) adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici.</p> |
|---|---|---|

| | <p>osservazionali che hanno seguito una singola coorte di pazienti in trattamento con antipsicotici confermano in generale un beneficio nell'uso di tale categoria di farmaci per il trattamento dei comportamenti problema, ed evidenziano i noti problemi di tollerabilità (soprattutto sul piano metabolico) (Beherec <i>et al.</i>, 2011; Cohen <i>et al.</i>, 2004; Corson <i>et al.</i>, 2004; Erickson <i>et al.</i>, 2011; Hellings <i>et al.</i>, 2015; Horrigan & Barnhill, 1997; Ishitobi <i>et al.</i>, 2012; Khan, 1997; Potenza <i>et al.</i>, 1999; Rausch <i>et al.</i>, 2005; Read, 2007; Stigler <i>et al.</i>, 2010). È necessario evidenziare che tali studi sono gravati da importanti limitazioni metodologiche, in particolare numerosità campionarie molto basse e importante trasferibilità indiretta, in quanto includono popolazioni miste (non esclusivamente adulti, non esclusivamente diagnosi di ASD), e prendono in considerazione diversi tipi di comportamento problema, sebbene nella maggior parte si riferiscano alla gestione di aggressività e reazioni affettive. In quanto formalmente non ammissibili, tali studi non sono stati sottoposti a valutazione con la metodologia GRADE.</p> | |
|---|--|---|
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati inclusi i 3 studi randomizzati controllati con placebo, di cui due con disegno cross-over (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con risperidone somministrato a un dosaggio di 2 mg/die per 3-5 settimane (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998) e 2,9 mg/die per 12 settimane e uno con alopéridolo (dose finale 1-1,5 mg/die somministrato per 6 settimane) per un totale di 107 individui. Dei tre studi inclusi, solo uno ha preso in considerazione la sola popolazione adulta, mentre gli altri due hanno considerato una popolazione mista (bambini, adolescenti e adulti), includendo in totale 59</p> | <p>Per l'<i>outcome</i> eventi avversi il <i>follow up</i> è limitato a 24 mesi, mentre tipicamente le PcASD assumono i farmaci per un arco di tempo maggiore. Il <i>Panel</i> ha ritenuto importante</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>adulti con un <i>range</i> di età compreso tra 19 e 56 anni. La maggior parte degli individui inclusi era digenere maschile (63%). Uno studio soltanto ha preso in considerazione la sola popolazione con disturbo dello spettro autistico, mentre i due studi sul risperidone hanno incluso uno il 90% ASD (70% disturbo autistico; 20% PDD-NOS) e l'altro il 100% ASD (55% autismo; 45% PDD-NOS). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV. Uno studio riportava l'uso di scale di supporto alla diagnosi (<i>Autism Diagnostic Interview – Revised</i>, ADI-R e <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>, ADOS). Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti e uno in Canada. La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 21 a 24 settimane. Le scale usate per valutare i risultati di interesse sono state: <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e le sue 5 sottoscale (comportamenti motori sensoriali, relazioni sociali, reazioni affettive, risposte sensoriali e linguaggio); <i>Self Injurious Behavior Questionnaire</i> (SIB-Q); <i>Aberrant Behaviour Checklist Community scale</i> (ABC).</p> <p>Inoltre, per gli eventi avversi è stato deciso di inserire risultati provenienti da popolazioni diverse, quali bambini e adolescenti con ASD (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004).</p> | <p>evidenziare, nonostante la numerosità campionaria ridotta negli studi dei partecipanti di genere femminile, che potrebbero esserci differenze negli eventi avversi in base al genere, con uno svantaggio per le femmine ASD.</p> |
| <p>Qualità delle prove</p> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Complessivamente la qualità delle prove è MOLTO BASSA.</p> <p>La qualità delle prove è stata abbassata per rischi di distorsione degli esiti rilevati negli studi, legati principalmente alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi non è stato possibile giudicare la presenza o meno di un rischio di <i>bias</i> di selezione per carenza di informazioni sulla generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento della lista di allocazione ai trattamenti), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio o sono risultati persi al <i>follow up</i> (attrito) e al <i>selective outcome reporting</i> (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi).</p> <p>Sono stati riscontrati problemi di imprecisione in quasi tutte le stime dovuta alla scarsa numerosità campionaria degli studi e problemi di diretta trasferibilità dei risultati poiché sono stati inclusi nella valutazione studi con popolazioni differenti rispetto a quella a cui si riferisce il quesito (PICO). Sono stati infatti considerati studi su popolazioni di bambini e adolescenti con ASD. Inoltre, il <i>follow up</i> di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.</p> | |
|---|---|--|

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 3 studi (gli altri 3 sono stati eliminati dal titolo/abstract perché non rispondevano al quesito). Tutti i 3 studi valutati sono stati esclusi: 1 studio perché aveva come obiettivo determinare le preferenze dei giovani e degli assistenti sanitari sui programmi di educazione sanitaria relativi al trattamento con antipsicotici di seconda generazione (Xu <i>et al.</i>, 2012), gli altri 2 studi perché</p> | <p>Il Panel ha deciso di formulare il giudizio “importante incertezza sulla qualità delle prove”</p> |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Una importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>valutavano l'accettabilità (Tsouris <i>et al.</i>, 2013; Unwin & Deb, 2008).</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|--|---------------------------|
| Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>La qualità delle prove riscontrate circa l'efficacia del trattamento con antipsicotici nel ridurre i comportamenti problema (riscontrando le seguenti manifestazioni: comportamento motorio e sensoriale anomalo, interruzione prematura del trattamento per comportamento problema, stereotipia, iperattività, relazioni sociali disfunzionali, sedazione, reazioni affettive disfunzionali risposte sensoriali, linguaggio inappropriato, aggressività e irritabilità) è molto bassa. Gli esiti sui comportamenti problema sono risultati a favore dell'uso di antipsicotici rispetto a placebo ma la qualità delle prove risulta molto bassa, così come per gli esiti legati alle relazioni sociali, alle risposte sensoriali e al linguaggio.</p> <p>Esistono incertezze sul possibile aumento degli eventi avversi e sul tasso di abbandono degli studi per cause legate al trattamento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata molto bassa (per tale ragione è presente incertezza).</p> <p>I risultati su depressione/suicidio sono inconcludenti.</p> | |

| | Per quanto riguarda i valori e le preferenze non sono emersi studi effettuati nella popolazione adulta con ASD. | |
|---|---|--|
| Risorse necessarie | | |
| Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Nessuno studio di analisi economica sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi</p> | <p>Il Panel ha ampiamente discusso sulle risorse necessarie. Al termine della discussione ha concluso di formulare il giudizio "varia" tenendo conto della diversità dei farmaci, delle differenti tipologie di servizi coinvolti e della variabilità nelle competenze dei professionisti coinvolti nella somministrazione</p> |

| | <p>indiretti) Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>Costo delle alternative farmacologiche</p> <p>Nella tabella sono stati riportati il costo unitario (prezzo/mg) dei farmaci di cui è stato possibile reperire l'informazione (AIFA, 2018a), la posologia media e il <i>range</i> di assunzione giornaliero per ciascun principio attivo (AIFA, 2005, 2016a, 2016b, 2017, 2018b, 2019a, 2019b, 2019c).</p> | | |
|------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Principio attivo | Prezzo/mg | Posologia a media/die (min-max) | Costo medio mensile (min-max) |
| Aloperidol | € 0,0369 | 2(0,25-4) | € 2,25 (€ 0,28- € 4,49) |
| Aripiprazolo | € 0,0961 | 10 (1-20) | € 29,23 (€ 2,93- € 58,46) |
| Clozapina | € 0,0052 | 100 (0,125-300) | € 15,72 (€0,02-€ 47,17) |
| Levosulpiride | € 0,0152 | 72 (25-200) | € 33,41(€11,6 -€ 92,80) |
| Lurasidone | € 0,0495 | 20 (20-60) | € 30,12(€13,12- € 91,20) |
| Olanzapina | € 0,0884 | 5 (2,5-20) | € 13,46 (€ 6,73-€ 53,82) |

| | Risperidone | € 0,1541 | 1 (0,125-300) | € 4,69 (€ 0,59-€ 28,12) | | | | |
|--|--|----------|---------------|---------------------------|--|--|--|--|
| | Trifluoperazina | € 0,0239 | 3,5 (1-5) | € 2,54 (€ 0,06-€ 3,63) | | | | |
| Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie | | | | | | | | |
| Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)? | | | | | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>I dati di costo riportati non si riferiscono strettamente alla popolazione e alla condizione in oggetto.</p> <p>I costi degli scenari di spesa minima potrebbero essere differenti.</p> | | | | | | | |
| Costo efficacia | | | | | | | | |
| L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto? | | | | | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di costo-efficacia sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | | | | | | | |

| ● Nessuno studio incluso | | |
|---|--|---------------------------|
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di equità sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i> ? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in full-text ed inclusi due studi (Tsiouris <i>et al.</i>, 2013; Unwin & Deb, 2008).</p> <p>Lo studio di Tsiouris e coll. (2013), ha coinvolto 4.069 adulti con disabilità intellettuale, di cui il 35–47% presentava anche disturbo dello spettro autistico e ha indagato la frequenza di utilizzo delle diverse classi farmacologiche e la tipologia di sintomatologia associata che ha condotto il medico alla prescrizione.</p> <p>I risultati mostrano che gli antipsicotici atipici sono la classe farmacologica maggiormente prescritta, ovvero il</p> | |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>67% (1.588 / 2.361), sul 39% del numero totale della popolazione oggetto dello studio (1.588 / 4.069). I disturbi principalmente trattati con antipsicotici atipici sono stati la psicosi (70%) e il disturbo bipolare (67%), seguiti da circa il 60% di coloro i quali presentavano: disturbi del controllo degli impulsi, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi di personalità; Il 50% con diagnosi di depressione e ansia; e il 56% con ASD. Tra coloro i quali presentavano comportamenti problema e sindrome di Down, circa il 20% era trattato con questa classe di farmaci. L'uso di più di uno psicotropo della stessa categoria farmacologica nella stessa persona era più alto per: disturbo bipolare, psicosi, depressione, disturbi della personalità, disturbo ossessivo-compulsivo e ASD. Del numero totale di antipsicotici atipici prescritti per ciascuna diagnosi, la sintomatologia più comune era relativa alla gestione del disturbo psichiatrico. L'utilizzo per la gestione dei comportamenti problema era più comune nell'ASD e nella sindrome di Down.</p> <p>Nello studio di Unwin & Deb (2008), gli autori hanno indagato le preferenze di prescrizione tra gli psichiatri che lavorano nel campo delle disabilità intellettive, tramite un questionario. Sono stati analizzati un totale di 108 questionari completati.</p> <p>Agli psichiatri è stato chiesto di fornire una classifica sui farmaci antipsicotici (antipsicotici atipici e antipsicotici tipici) quando gli antipsicotici sono stati scelti come opzione di trattamento. I risultati indicano che c'era una forte preferenza per gli antipsicotici atipici rispetto agli antipsicotici tipici per la gestione sia dell'aggressività che dell'autolesionismo, con una larga maggioranza di esperti che classificavano gli antipsicotici atipici come prima scelta, 86,1% per aggressività e 85,2% per comportamento autolesionistico.</p> <p>Il risperidone era l'antipsicotico atipico più scelto, seguito da olanzapina e poi quetiapina. L'ordine di preferenza per ogni problema comportamentale era lo stesso, con poca differenza nei punteggi medi. Il punteggio medio per risperidone era di 4,60 (DS 1,04) per aggressività e 4,16 (DS 1,73) per comportamento</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>autolesionistico, su un punteggio medio massimo di 5. I punteggi medi per etero aggressività per olanzapina erano 3,34 (DS 1,54) e per comportamento autolesionistico 3,03 (DS 1,77). Per quetiapina i punteggi medi erano 1,95 (DS 1,57) e 1,66 (DS 1,64), rispettivamente.</p> <p>Sono state valutate le preferenze per i gruppi di antipsicotici atipici in caso di autismo. Ai membri del gruppo di esperti è stato chiesto di considerare un adulto con autismo e disabilità intellettuale che presenta aggressività o comportamento autolesionistico e per il quale non era possibile confermare una diagnosi di comorbidità di disturbo psichiatrico. I risultati indicano che il gruppo di esperti ha tenuto in gran parte le stesse preferenze delle domande precedenti in cui l'autismo non era menzionato. L'ordine di preferenza è rimasto lo stesso per gli antipsicotici atipici, con poca differenza nei punteggi medi, ovvero il punteggio medio ottenuto per risperidone era 0,86 (DS 0,35) per aggressività e 0,85 (DS 0,36) per comportamenti autolesivi. Mentre il punteggio medio per olanzapina era 0,11 (DS 0,32) e 0,09 (DS 0,29), rispettivamente.</p> <p>Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento abbiamo inoltre estratto, nell'ambito della revisione sistematica su efficacia e sicurezza del trattamento, i dati relativi ai <i>drop-out</i>.</p> <p>Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle e coll. (1998), nel braccio placebo 4 su un totale di 16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3 su 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia.</p> <p>Nello studio di Hellings e coll. (2006), dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o sono stati selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al <i>follow up</i>.</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Il terzo studio riporta i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both</i> (STOMP, 2021) un progetto nazionale britannico contro la sovrasomministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, da psichiatri, infermieri, psicologi, farmacisti, terapisti, educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). Un totale di 945 richieste sono state esaminate, da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD) e prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Il 91% (858 delle 945 richieste) aveva la prescrizione di almeno un antipsicotico al momento della richiesta. Al 18% sono stati prescritti più di un farmaco antipsicotico da somministrare contemporaneamente. Al 6% dei pazienti è stata prescritta una "dose elevata" di un singolo tipo di farmaco antipsicotico da somministrare regolarmente. La dose alta è definita come una dose che è al di sopra dell'intervallo raccomandato dal <i>British National Formulary</i> (www.nice.org.uk/About/What-we-do/Evidence-Services/British-National-Formulary). Il 28% dei pazienti aveva una maggiore probabilità di ricevere una combinazione di farmaci antipsicotici equivalenti a una dose elevata perché gli venivano prescritti farmaci antipsicotici da somministrare "secondo necessità".</p> <p>In totale, il 51% (398) dei pazienti che avevano la prescrizione di un antipsicotico avevano una diagnosi formale di psicosi o disturbo affettivo bipolare. Il comportamento aggressivo e provocatorio era presente nel 58% (545) dei casi ed era comunemente descritto nelle proposte logiche di trattamento, alcune delle quali lo proponevano come etichetta diagnostica. Inoltre, al 43% (339) è stato prescritto un antipsicotico per il</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|---------------------------|
| | <p>comportamento provocatorio senza che vi fosse alcun riferimento a una diagnosi formale di psicosi.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
| Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di fattibilità sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) e per gli effetti indesiderabili (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |

Riassunto dei giudizi

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--------------------------|------------------|-------------------------------|--|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Si | | Variabile | Non so | |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variabile | Non so | |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variabile | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso | |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Possibile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Variabile | Non so | |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Variabile | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso | |
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Variabile | Nessuno studio incluso | |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Variabile | Non so | |

| GIUDIZI | | | | | | | |
|----------------------|----|------------------|-------------------------|----|--|---------------|--------|
| | | | impatto sull'equità | | | | |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Vari a | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Vari a | Non so |

Tipi di raccomandazione

| Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/> |
|--|---|--|---|---|
|--|---|--|---|---|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Marien Gonzalez-Lorenzo, Vanna Pistotti

Data: 26/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Effetto | | Qualità | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|---------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | | | | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Comportamento problema (*follow up*: 4 settimane; valutato con: *Ritvo-Freeman Scale Overall Score* (variazione dal *baseline* a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento). Scala da: -0,42 a 2,58)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|-----------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | 15 | 16 | - | MD 0,2 maggiore (0,01 maggiore a 0,39 maggiore) | ⊕○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|-----------------|---------|

Comportamento problema (interruzione prematura del trattamento per comportamento problema)

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|---|-----------------|---------|
| 1 ² | studi randomizzati | grave ^d | non importante | grave ^e | molto grave ^f | nessuno | Nel gruppo placebo, l'interruzione prematura del trattamento è stata dovuta a comportamenti problema in tutti i partecipanti tranne uno (partecipante 21). Mentre nel gruppo di trattamento con aloperidolo, 4 su 33 hanno interrotto prematuramente il trattamento per comportamenti problema. Uno di questi partecipanti (partecipante 31) inoltre ai comportamenti problema ha avuto eventi avversi. | ⊕○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|---|-----------------|---------|

Comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo (*follow up*: 4 settimane; valutato con: *Sottoscala I - Ritvo-Freeman real-life scale* (variazione dal *baseline* a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento). Scala da: 0 a 3;)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | 15 | 16 | - | MD 0,34 maggiore (0,07 maggiore a 0,61 maggiore) | ⊕○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|

Comportamento problema-stereotopia (*follow up*: 24 settimane; valutato con: *Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale*)

| | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|--|--|-----------------|---------|
| 1 ³ | studi randomizzati | grave ^g | non importante | molto grave ^h | molto grave ^h | nessuno | Placebo: Media (DS) = 5,72 (5,63) Bassa dose: Media (DS) = 4,07 (4,86) Alta dose: Media (DS)= 5,14 (5,51) i | Placebo: Media (DS) = 5,72 (5,63) Bassa dose: Media (DS) = 4,07 (4,86) Alta dose: Media (DS)= 5,14 (5,51) i | ⊕○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|--|--|-----------------|---------|

Comportamento problema-iperattività (*follow up*: 24 settimane; valutato con: *Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale*)

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|---------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 1 ³ | studi randomizzati | grave ^g | non importante | molto grave ^e | molto grave ^h | nessuno | Placebo: Media (DS) = 19,51 (11,1) Bassa dose: Media (DS) = 12,79 (11,38) Alta dose: Media (DS)= 14,59 (12,44) | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA | |

Comportamento problema - relazioni sociali sottoscala II - *Ritvo-Freeman real-life scale (follow up: 4 settimane; valutato con: sottoscala II - Ritvo-Freeman real-life scale (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento)*

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^l | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare le relazioni sociali. Dati non riportati. | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|

Comportamento problema- sedazione (follow up: 24 settimane; valutato con: *Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale*)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-------------------------|---------|
| 1 ³ | studi randomizzati | grave ^g | non importante | molto grave ^e | molto grave ^h | nessuno | Placebo: Media (DS) = 7,61 (6,85) Bassa dose: Media (DS) = 5,06 (5,96) Alta dose: Media (DS)= 6,98 (6,36) | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-------------------------|---------|

Comportamento problema - reazioni affettive (follow up: 4 settimane; valutato con: Sottoscala III - *Ritvo-Freeman real-life scale* (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento); Scala da: 0 a 3,)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|-------------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | 15 | 16 | - | MD 0,71 maggiore (0,5 maggiore a 0,92 maggiore) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|-------------------------|---------|

Comportamento problema - risposte sensoriali (follow up: 4 settimane; valutato con: Sottoscala IV - *Ritvo-Freeman real-life scale* (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento))

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^l | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare le relazioni sociali. Dati non riportati. | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|

Comportamento problema - linguaggio (follow up: 4 settimane; valutato con: Sottoscala V - *Ritvo-Freeman real-life scale* (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento))

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^l | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare le relazioni sociali. Dati non riportati. | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|--|--|--|-------------------------|---------|

Comportamento problema- Linguaggio Inappropriato (follow up: 24 settimane; valutato con: *Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale*)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-------------------------|---------|
| 1 ³ | studi randomizzati | grave ^g | non importante | molto grave ^e | molto grave ^h | nessuno | Placebo: Media (DS) = 4,42 (3,25) Bassa dose: Media (DS) = 3,11 (3,15) Alta dose: Media (DS)= 3,35 (3,50) | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-------------------------|---------|

Comportamento problema - aggressività (follow up: 24 settimane; valutato con: SIB-Q (cambiamento dal baseline a 4 settimane): comportamento autolesivo, eterolesivo e distruzione dell'ambiente; Scala da: 0 a 100)

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|--|-------------------------|---------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^{a,b} | molto grave ^c | nessuno | 15 | 16 | - | MD 18,7 maggiore (10,7 maggiore a 26,7 maggiore) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA | |

Comportamento problema - irritabilità (follow up: 24 settimane; valutato con: *Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale*)

| | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|---|-------------------------|---------|
| 1 ³ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | molto grave ^e | molto grave ^h | nessuno | Placebo: Media (DS) = 19,16 (9,96) Bassa dose: Media (DS) = 11,15 (9,28) Alta dose: Media (DS)= 13,31 (8,92) i | Placebo: Media (DS) = 19,16 (9,96) Bassa dose: Media (DS) = 11,15 (9,28) Alta dose: Media (DS)= 13,31 (8,92) i | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|---|---|-------------------------|---------|

Eventi avversi (follow up: intervallo 21 settimane a 24 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|---|-------------------------|---------|
| 3 ^{1,2,3} | studi randomizzati | grave ^k | non importante ^l | grave ^{a,b,m} | molto grave ⁿ | nessuno ^o | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stato identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con alopéridolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio di placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|---|-------------------------|---------|

Eventi avversi (follow up: 8 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|
| 10 ^{4,5,6, 7,8,9,10,1 1,12,13} | studi randomizzati | grave ^p | non importante | molto grave ^{b,q} | non importante | nessuno | 485/557 (87,1%) | 241/367 (65,7%) | RR 1,19 (1,07 a 1,32) | 12 più per 100 (da 5 più a 21 più) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|---|--------------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|

Drop-out

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|--------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-------------------|-------------------|---------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 3 ^{1,2,3} | studi randomizzati | grave ^k | non importante ^l | grave ^{a,r} | molto grave ⁿ | nessuno | Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle 1998, nel braccio placebo 4/16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3/ 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di una marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia. Nello studio di Hellings 2006, dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al follow up. Nello studio di Remington 2001 nel gruppo di aloperidolo 10/33 hanno abbandonato lo studio (per eventi avversi e per comportamenti problema) mentre 11/32 hanno abbandonato lo studio nel gruppo di placebo. | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA | | | |

Depressione e suicidio

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|-------------------------|---------|
| 1 ² | studi randomizzati | grave ^s | non importante | grave ^{b,t} | molto grave ^f | nessuno | Nel braccio con aloperidolo si è verificato un solo evento di depressione. | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|--|-------------------------|---------|

Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Qualità della vita - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Lo studio di McDougle 1998 ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non direttamente trasferirne la trasferibilità in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.
- È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.
- È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal information size* (OIS) non è stata raggiunta. Gli intervalli di confidenza sono molto ampi. La differenza minima clinicamente rilevante non è riportata in letteratura.

- d) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana).
- e) È stato abbassato di due livelli perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione, e perché non tutta la popolazione era adulta.
- f) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria e una ancora più limitata presenza di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- g) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati nello studio di Hellings 2006, con disegno *cross-over*, sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- h) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dello studio, oltre a un numero di eventi limitato.
- i) Lo studio, con N=40, ha un disegno *cross-over*, dove tutti i partecipanti hanno partecipato in tutte le fasi dello studio (placebo, bassa dose di risperidone, alta dose di risperidone).
- j) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* per *selective outcome reporting*. Il risultato di questo *outcome* non viene mostrato in termini numerici ma viene descritto dagli autori come non statisticamente significativo.
- k) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- l) Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati.
- m) Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- n) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presenza di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.

- o) Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.
- p) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- q) È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.
- r) Non tutti i partecipanti erano adulti
- s) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati nello studio di Remington 2001, con disegno *cross-over*, sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- t) È stato estrapolato solo il dato sulla popolazione adulta.

Bibliografia

1. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
2. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
3. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
4. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41.
5. Nct 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>

6. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
7. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
8. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
9. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
10. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
11. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
12. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
13. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Summary of Findings

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove | Commenti |
|---|---|--|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Comportamento problema valutato con: <i>Ritvo-Freeman Scale Overall Score</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento). Scala da: -0,42 a 2,58 follow up: 4 settimane | La media comportamento problema era 0 | MD 0,2 maggiore (0,01 maggiore a 0,39 maggiore) | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema (interruzione prematura del trattamento per comportamento problema) | Nel gruppo placebo, l'interruzione prematura del trattamento è stata dovuta a comportamenti problema in tutti i partecipanti tranne uno (partecipante 21). Mentre nel gruppo di trattamento con alopéridolo, 4 su 33 hanno interrotto prematuramente il trattamento per comportamenti problema. Uno di questi partecipanti (partecipante 31) inoltre ai comportamenti problema ha avuto eventi avversi. | | - | 36 (1 RCT) ² | ⊕○○○ Molto bassa ^{d,e,f} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo valutato con: Sottoscala I - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento). Scala da: 0 a 3; follow up: 4 settimane | La media comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo era 0 | MD 0,34 maggiore (0,07 maggiore a 0,61 maggiore) | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare il comportamento motorio e sensoriale anomalo |
| Comportamento problema-stereotopia valutato con: <i>Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale</i> follow up: 24 settimane | Placebo: Media (DS) = 5,72 (5,63) Bassa dose: Media (DS) = 4,07 (4,86) Alta dose: Media (DS)= 5,14 (5,51) g | | - | 40 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ Molto bassa ^{e,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema-iperattività valutato con: <i>Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale</i> follow up: 24 settimane | Placebo: Media (DS) = 19,51 (11,1) Bassa dose: Media (DS) = 12,79 (11,38) Alta dose: Media (DS)= 14,59 (12,44) g | | - | 40 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ Molto bassa ^{e,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove | Commenti |
|--|--|---|---------------------------|-----------------------------|--|--|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Comportamento problema - relazioni sociali sottoscala II - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> valutato con: sottoscala II - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento) follow up: 4 settimane | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare i comportamenti problema legati alle relazioni sociali. Dati non riportati. | | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,j} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema- sedazione valutato con: <i>Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale</i> follow up: 24 settimane | Placebo: Media (DS) = 7,61 (6,85) Bassa dose: Media (DS) = 5,06 (5,96) Alta dose: Media (DS)= 6,98 (6,36) g | | - | 40 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema - reazioni affettive valutato con: Sottoscala III - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento); Scala da: 0 a 3. follow up: 4 settimane | La media comportamento problema - reazioni affettive era 0 | MD 0,71 maggiore (0,5 maggiore a 0,92 maggiore) | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema - risposte sensoriali valutato con: Sottoscala IV - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento) follow up: 4 settimane | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare i comportamenti problema legati alle risposte sensoriali. Dati non riportati. | | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,j} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema - linguaggio valutato con: Sottoscala V - <i>Ritvo-Freeman real-life scale</i> (variazione dal baseline a 4 settimane)(valori bassi indicano miglioramento) follow up: 4 settimane | Il trattamento con risperidone non è risultato statisticamente significativo rispetto a placebo nel migliorare i comportamenti problema legati allinguaggio. Dati non riportati. | | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,j} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema- Linguaggio Inappropriato valutato con: <i>Aberrant Behaviour Checklist-</i> | Placebo: Media (DS) = 4,42 (3,25) Bassa dose: Media (DS) = 3,11 (3,15) Alta dose: Media (DS)= 3,35 (3,50) g | | - | 40 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i |

| Esi | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove | Commenti |
|---|--|--|---------------------------|---|---|---|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Community rating scale follow up: 24 settimane | | | | | | comportamenti problema |
| Comportamento problema - aggressività valutato con: SIB-Q (cambiamento dal baseline a 4 settimane): comportamento autolesivo, eterolesivo e distruzione dell'ambiente Scala da: 0 a 100 follow up: 24 settimane | La media comportamento problema - aggressività era 0 | MD 18,7 maggiore (10,7 maggiore a 26,7 maggiore) | - | 31 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Comportamento problema - irritabilità valutato con: <i>Aberrant Behaviour Checklist-Community rating scale</i> follow up: 24 settimane | Placebo: Media (DS) = 19,16 (9,96) Bassa dose: Media (DS) = 11,15 (9,28) Alta dose: Media (DS)= 13,31 (8,92) ⁹ | | - | 40 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,h,i} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare i comportamenti problema |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso follow up: intervallo 21 settimane a 24 settimane | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con aloperidolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio del placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | | - | 107 (3 RCT) ^{1,2,3} | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,k,l,m,n,o} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi avversi associati al loro utilizzo |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso follow up: 8 settimane | Popolazione in studio | | RR 1,19 | 924 (10 RCT) ^{10,11,12,13,4,5,6,7,8,9} | ⊕○○○ Molto bassa ^{b,p,q} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi |
| | 66 per 100 | 78 per 100 (70 a 87) | (1,07 a 1,32) | | | |

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove | Commenti |
|---|--|-----------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| | | | | | | avversi associati al loro utilizzo. Gli antipsicotici potrebbero indurre un lieve aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi. |
| Drop-out | Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle 1998, nel braccio placebo 4/16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3/ 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di una marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia. Nello studio di Hellings 2006, dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al follow up. Nello studio di Remington 2001 nel gruppo di aloperidolo 10/33 hanno abbandonato lo studio (per eventi avversi e per comportamenti problema) mentre 11/32 hanno abbandonato lo studio nel gruppo di placebo. | - | 107 (3 RCT) ^{1,2,3} | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,k,l,n,r} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel ridurre il numero di partecipanti che abbandonano lo studio | |
| Depressione e suicidio | Nel braccio con aloperidolo si è verificato un solo evento di depressione. | - | | 36 (1 RCT) ² | ⊕○○○ Molto bassa ^{b,f,s,t} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di depressione e suicidio legati al loro utilizzo |
| Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato | - | - | - | - | - | |
| Qualità della vita - non riportato | - | - | - | - | - | |

Spiegazioni

- a) Lo studio di McDougle e collaboratori (Mc Dougle *et al.*, 1998) ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non diretta trasferibilità in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.
- b) È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.
- c) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal information size* (OIS) non è stata raggiunta. Gli intervalli di confidenza sono molto ampi. La differenza minima clinicamente rilevante non è riportata in letteratura.
- d) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana).
- e) È stato abbassato di due livelli perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione, e perché non tutta la popolazione era adulta.
- f) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria e una ancora più limitata presente di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- g) Lo studio, con N=40, ha un disegno *cross-over*, dove tutti i partecipanti hanno partecipato in tutte le fasi dello studio (placebo, bassa dose di risperidone, alta dose di risperidone).
- h) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dello studio, oltre a un numero di eventi limitato.
- i) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati nello studio di Hellings 2006, con disegno *cross-over*, sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- j) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* per *selective outcome reporting*. Il risultato di questo *outcome* non viene mostrato in termini numerici ma viene descritto dagli autori come non statisticamente significativo.

- k) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- l) Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati.
- m) Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- n) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presenza di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- o) Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.
- p) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- q) È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.
- r) Non tutti i partecipanti erano adulti
- s) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati nello studio di Remington 2001, con disegno *cross-over*, sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di allocazione), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- t) È stato estrapolato solo il dato sulla popolazione adulta.

Bibliografia

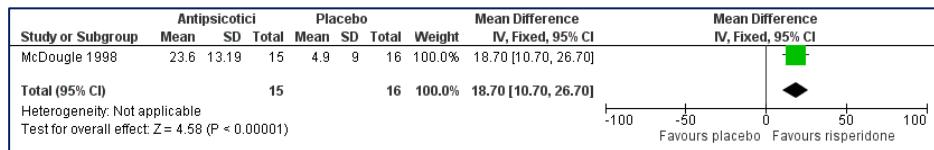
1. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
2. Remington 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
3. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
 4. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5):e634-41.
 5. Nct 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>
 6. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
 7. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
 8. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
 9. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
 10. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
 11. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>

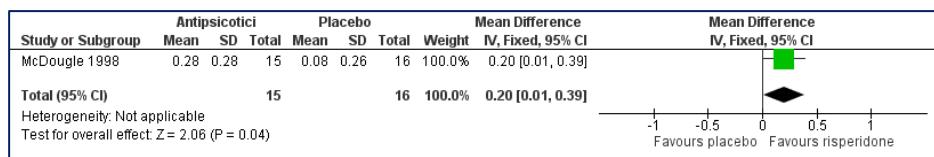
12. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
13. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Forest Plot

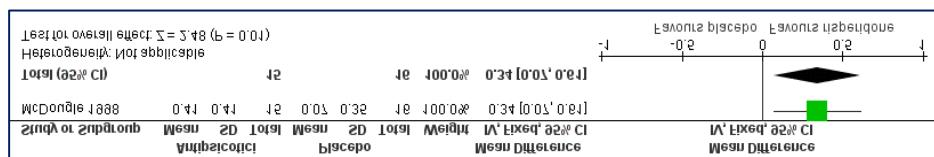
Comportamento problema aggressività SIB-Q



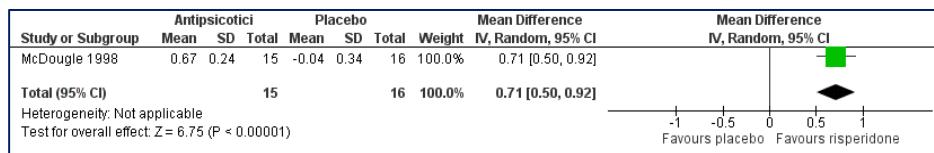
Comportamento problema *overall scale* Ritvo-Freeman



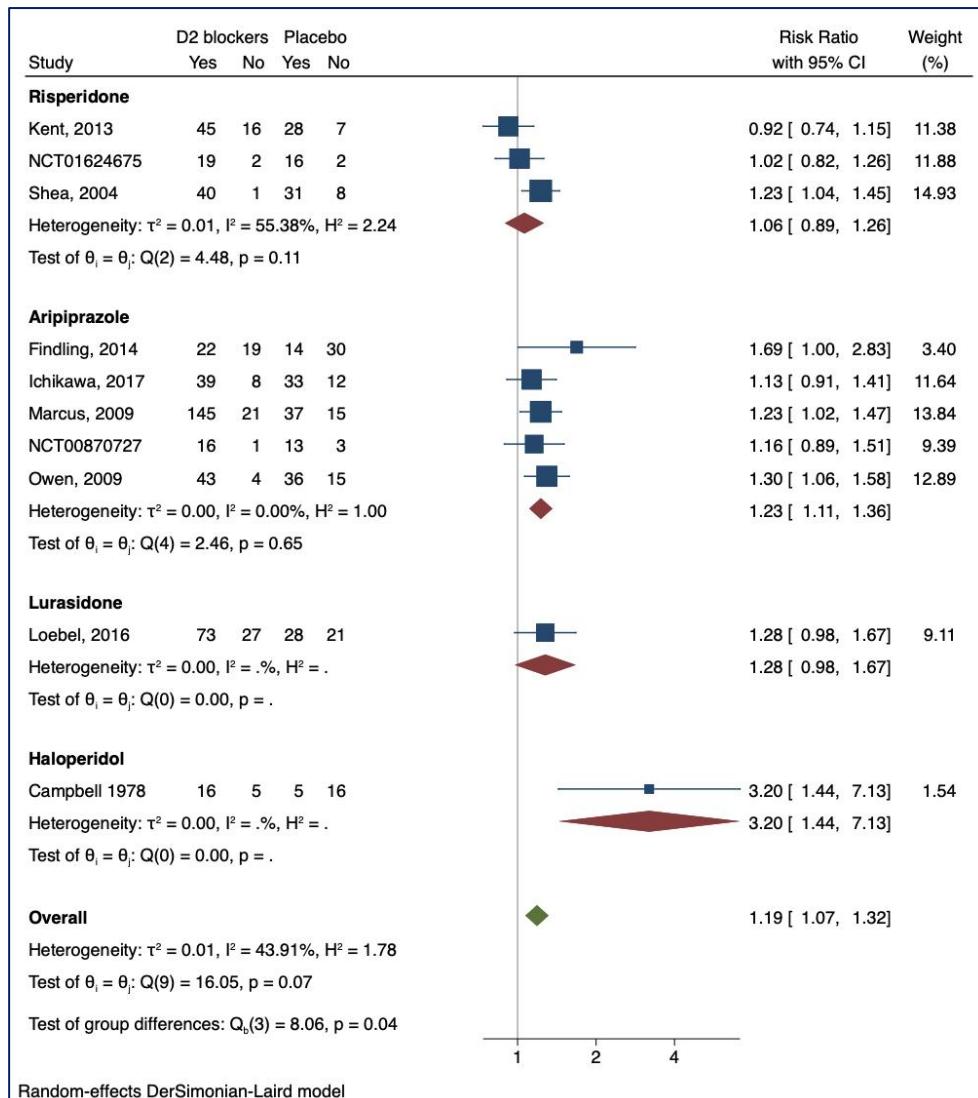
Comportamento problema sottoscala I Ritvo-Freeman



Comportamento problema sottoscala III Ritvo-Freeman



Eventi avversi; Follow up 8 settimane



Bibliografia

- Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillen O. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):341-4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218f4a1>
- Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)
- Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SR, Khan A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):110-3. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0119>
- Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ, Stigler KA, McDougle CJ. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1531-6. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1115>
- CQC. Care Quality Commission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
- Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, et al. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;216(1):85-90. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2194-7>
- Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
- Hellings JA, Jadhav M, Jain S, Jadhav S, Genovese A. Low Dose Loxapine: Neuromotor Side Effects and Tolerability in Autism Spectrum Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(8):618-24.
- Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
- Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord.* 1997;27(3):313-23. <https://doi.org/10.1023/a:1025854532079>

Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>

Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, Takahashi T, Mizuno T, Asano M, et al. Switching to aripiprazole in subjects with pervasive developmental disorders showing tolerability issues with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37(1):128-31. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.015>

Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>

Khan BU. Brief report: risperidone for severely disturbed behavior and tardive dyskinesia in developmentally disabled adults. *J Autism Dev Disord.* 1997;27(4):479-89. <https://doi.org/10.1023/a:1025813607005>

Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>

Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>

McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>

Nct 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>

Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>

Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest.* 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>

Potenza MN, Holmes JP, Kanes SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(1):37-44. <https://doi.org/10.1097/00004714-199902000-00008>

Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, Johnson ME, Carr BM, Bhatia R, et al. Open-label risperidone for Asperger's disorder: negative symptom spectrum response. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(12):1592-7. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1216>

Read SG, Rendall M. An Open-Label Study of Risperidone in the Improvement of Quality of Life and Treatment of Symptoms of Violent and Self-Injurious Behaviour in Adults with Intellectual Disability. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2007;20(3):256-64.

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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>

Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orluk H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>

Stigler KA, Erickson CA, Mullett JE, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(1):75-8. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0019>

STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6

Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL. Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative findings from a large scale study. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(3):719-31. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1617-6>

Unwin GL, Deb S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. *Am J Ment Retard.* 2008;113(1):19-31. <https://doi.org/10.1352/06-034.1>

Popolazione 3: Adulti con diagnosi di ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici

Evidence to Decision Framework

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici? | |
|---|---|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici |
| INTERVENTO: | Farmaci antipsicotici |
| CONFRONTO: | No farmaci antipsicotici |
| ESITI PRINCIPALI: | Sintomi psicotici; Qualità di vita; Eventi avversi; Eventi avversi; <i>Drop-out</i> ; Depressione e suicidio; Disturbi dell'umore (bipolare) |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Sistema Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | LINEA GUIDA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO NEGLI ADULTI |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata. Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi. Membri assenti: Mauro Andreoli |

| Problema | | |
|--|---|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no | Le PcASD adulte inoltre presentano altre condizioni sintomatologiche concomitanti, sia di tipo medico che psichiatrico, in misura significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale, incluso il rischio di morte prematura (Operto <i>et al.</i> , 2017). Le comorbidità | |

| | | |
|--|--|--|
| <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>più frequenti sono l'epilessia, l'ADHD, la depressione, l'ansia, i disturbi gastrointestinali. Tali disturbi spesso impongono un significativo carico emotivo ed economico, sia per le persone che presentano la condizione, sia per le loro famiglie. Prendersi cura di PcASD, con necessità di supporto molto significativo, può essere impegnativo, poiché esse hanno bisogno di sostegno da parte di servizi sanitari e assistenziali, medici, farmacie e ospedali, per l'intero arco della vita. Attualmente 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. La <i>Food and Drug Administration</i> degli Stati Uniti (FDA) definisce come obiettivi <i>target</i> della farmacoterapia in giovani adulti con disturbo dello spettro autistico (Posey <i>et al.</i>, 2008) i sintomi non <i>core</i>, come l'auto ed eteroaggressività, i comportamenti problema, e l'irritabilità o i disturbi associati, come i sintomi psicotici. Tra gli antipsicotici atipici, risperidone e aripiprazolo, sono gli unici farmaci che hanno ricevuto l'approvazione della FDA statunitense per il trattamento dei problemi comportamentali associati all'autismo, in particolare l'irritabilità.</p> | |
|--|--|--|

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione degli studi, tre studi randomizzati controllati con placebo, di cui due con disegno <i>cross-over</i> sono stati valutati (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) ma non sono stati inclusi per gli effetti desiderabili.</p> <p>Considerata la mancanza di prove provenienti da studi randomizzati e controllati, è stato deciso di inserire risultati provenienti da partecipanti con schizofrenia (sintomi psicotici e qualità di vita). Per questa popolazione è stata individuata una revisione</p> | <p>Si sottolinea che, sebbene il presente EtD framework si riferisca alla sola popolazione "adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>sistematica della letteratura (Leucht <i>et al.</i>, 2017) (punteggio AMSTAR: 10) che ha incluso 167 studi randomizzati e controllati pubblicati da 1955 al 2016 per un totale di 28.102 partecipanti adulti con schizofrenia (età media 38,7 (DS5,5). I trattamenti più frequentemente utilizzati negli studi inclusi erano clorpromazina, alopéridolo, olanzapina, risperidone, quetiapina, paliperidone, aripipazolo, tioridazina, lurasidone, asenapina e loxapina.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso di antipsicotici per il trattamento dei sintomi psicotici in PsASD adulte, considerata la scarsità di prove provenienti da studi randomizzati e controllati, nonché la trasferibilità indiretta dei risultati alla popolazione d'interesse, è stata effettuata una ricerca aggiuntiva degli studi osservazionali. Tale ricerca ha selezionato soltanto gli studi condotti sulla popolazione di interesse (al fine di ridurre al minimo la trasferibilità indiretta), che avessero un modello di studio longitudinale, e che contemplassero la presenza di un gruppo di controllo. La strategia di ricerca ha identificato 311 documenti dopo rimozione dei duplicati. Di questi documenti potenzialmente eleggibili, 32 documenti sono stati valutati in <i>full-text</i>. La maggior parte degli studi è stato escluso perché non rispecchiava la popolazione di interesse. I restanti studi sono stati valutati ma da tale ricerca di letteratura non emergevano né revisioni sistematiche sugli studi osservazionali, né singoli studi osservazionali rilevanti per il presente quesito. (<i>si veda Tabella degli studi esclusi</i>).</p> | <p>psicotici", la strategia di ricerca descritta include tutte le sotto-popolazioni considerate, ovvero: (a) adulti con ASD (sono esclusi adulti con ASD disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici o comportamenti problema); (b) adulti con ASD e comportamenti problema; (c) adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici.</p> |
| Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti | Al termine del processo di selezione, tre studi randomizzati controllati con placebo, di cui due con disegno <i>cross-over</i> sono stati inclusi (Hellings <i>et al.</i> , | Per l' <i>outcome</i> eventi avversi il <i>follow up</i> è limitato a 24 settimane, |

| | | |
|--|--|--|
| <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001) per la valutazione degli effetti indesiderabili.</p> | <p>mentre il panel ha considerato che tipicamente le PcASD assumono i farmaci per un arco di tempo maggiore.</p> |
| | <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con risperidone somministrato con un dosaggio di 2mg/die per 3-5 settimane (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998) e 2.9mg/die per 12 settimane e uno con alopéridolo (dose finale 1-1,5mg/die somministrato per 6 settimane) per un totale di 107 individui. Dei 3 studi inclusi, solo 1 ha preso in considerazione la sola popolazione adulta, mentre gli altri due hanno considerato una popolazione mista (bambini, adolescenti e adulti), includendo in totale 59 adulti con un <i>range</i> di età compreso tra 19 e 56 anni. La maggior parte degli individui inclusi era di genero maschile (63%). Uno studio soltanto ha preso in considerazione la sola popolazione con disturbo dello spettro autistico, mentre i due studi sul risperidone hanno incluso uno il 90% ASD (70% disturbo autistico; 20% PDD-NOS) e l'altro il 100% ASD (55% autismo; 45% PDD-NOS). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV. Uno studio riportava l'uso di scale di supporto alla diagnosi (<i>Autism Diagnostic Interview – Revised</i>, ADI-R e <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>, ADOS). Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti e uno in Canada. La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 21 a 24 settimane. Le scale usate per valutare i risultati di interesse sono state: <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e le sue 5 sottoscale (comportamenti motori sensoriali, relazioni sociali, reazioni affettive, risposte sensoriali e linguaggio); <i>Self Injurious Behavior Questionnaire</i> (SIB-Q).</p> <p>Per gli <i>outcome</i> definiti critici e importanti dal <i>Panel</i>, non riportati negli studi inclusi, è stato deciso di inserire risultati provenienti da popolazioni diverse, quali bambini e adolescenti con ASD (Campbell <i>et al.</i>, 1978; Findling <i>et al.</i>, 2014; Ichikawa <i>et al.</i>, 2017; Kent <i>et al.</i>, 2013; Loebel <i>et al.</i>, 2016; Nct, 2009; Marcus <i>et al.</i>, 2009; Nct, 2012; Owen <i>et al.</i>, 2009; Shea <i>et al.</i>, 2004) per eventi avversi.</p> | <p>Il <i>Panel</i> ha ritenuto importante evidenziare, nonostante la numerosità campionaria ridotta negli studi dei partecipanti di genere femminile, che potrebbero esserci differenze negli eventi avversi in base al genere, con uno svantaggio per le femmine ASD.</p> |

| Qualità delle prove | | |
|--|---|--|
| Qual è la qualità complessiva delle prove? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>Complessivamente la qualità delle prove è MOLTO BASSA.</p> <p>La qualità delle prove è stata abbassata per rischi di distorsione degli esiti rilevati negli studi, legati principalmente alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi non è stato possibile giudicare la presenza o meno di un rischio di <i>bias</i> di selezione per carenza di informazioni sulla generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento della lista di allocazione ai trattamenti), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio o sono risultati persi al <i>follow up</i> (attrito) e al <i>selective outcome reporting</i> (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi).</p> <p>Sono stati riscontrati problemi di diretta trasferibilità dei risultati poiché sono stati inclusi nella valutazione studi con popolazioni differenti rispetto a quella a cui si riferisce il quesito (PICO). Sono stati infatti considerati studi su popolazioni di bambini e adolescenti con ASD o individui con schizofrenia. Inoltre, il <i>follow up</i> di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.</p> <p>Sono stati riscontrati problemi di imprecisione della stima negli eventi avversi a 21 settimane dovuta alla scarsa numerosità campionaria degli studi.</p> | |
| Valori | | |
| C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Importante incertezza o variabilità | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 3 studi (gli altri 3 sono stati eliminati dal titolo/abstract perché non rispondevano al quesito).</p> | <p>Nessun dato disponibile - quindi esiste una</p> |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente non importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>Tutti i 3 studi valutati sono stati esclusi: 1 studio perché aveva come obiettivo determinare le preferenze dei giovani e degli assistenti sanitari sui programmi di educazione sanitaria relativi al trattamento con antipsicotici di seconda generazione (Xu <i>et al.</i>, 2012), gli altri 2 studi perché valutavano l'accettabilità (Tsiouris <i>et al.</i>, 2013; Unwin & Deb, 2008).</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>consistente incertezza sulla qualità delle prove</p> |
|--|--|---|
| Bilancio degli effetti | | |
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>La qualità delle prove riscontrate circa l'efficacia del trattamento con antipsicotici nel ridurre i sintomi psicotici è molto bassa.</p> <p>Esistono incertezze su un possibile miglioramento della qualità della vita, sul possibile aumento degli eventi avversi e sul tasso di abbandono degli studi per cause legate al trattamento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata molto bassa (per tale ragione è presente incertezza).</p> <p>Non riportato invece il dato sui disturbi bipolari dell'umore.</p> <p>Per quanto riguarda i valori e le preferenze non sono emersi studi effettuati nella popolazione adulta con ASD.</p> | |
| Risorse necessarie | | |
| Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)? | | |

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di analisi economica sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>Costo delle alternative farmacologiche</p> <p>Nella tabella sono stati riportati il costo unitario (prezzo/mg) dei farmaci di cui è stato possibile reperire l'informazione (AIFA, 2018a), la posologia media e il <i>range</i> di assunzione giornaliero per ciascun principio</p> | <p>Il Panel ha ampiamente discusso delle risorse necessarie. Al termine della discussione ha concluso di formulare il giudizio "varia" tenendo conto della diversità dei farmaci, delle differenti tipologie di servizi coinvolti e della variabilità nelle competenze dei professionisti coinvolti nella somministrazione".</p> |

| | attivo (AIFA, 2005, 2016a, 2016b, 2017, 2018b, 2019a, 2019b, 2019c). | | | | |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------|
| Principio attivo | Prezzo/mg | Posologia media/die (min-max) | Costo medio mensile (min-max) | | |
| Aloperidol | € 0,0369 | 2(0,25-4) | € 2,25 (€ 0,28- € 4,49) | | |
| Aripiprazolo | € 0,0961 | 10 (1-20) | € 29,23 (€ 2,93- € 58,46) | | |
| Clozapina | € 0,0052 | 100 (0,125- 300) | € 15,72 (€0,02-€ 47,17) | | |
| Levosulpiride | € 0,0152 | 72 (25- 200) | € 33,41(€11,6 -€ 92,80) | | |
| Lurasidone | € 0,0495 | 20 (20- 60) | € 30,12(€13,1 2- € 91,20) | | |
| Olanzapina | € 0,0884 | 5 (2,5- 20) | € 13,46 (€ 6,73-€ 53,82) | | |
| Risperidone | € 0,1541 | 1 (0,125- 300) | € 4,69 (€ 0,59-€ 28,12) | | |
| Trifluoperazina | € 0,0239 | 3,5 (1-5) | € 2,54 (€ 0,06-€ 3,63) | | |
| Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie | | | | | |
| Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)? | | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | | | | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|---|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>I dati di costo riportati non si riferiscono strettamente alla popolazione e alla condizione in oggetto.</p> <p>I costi degli scenari di spesa minima potrebbero essere differenti.</p> | |
| Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | | |
| | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di costo-efficacia sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001). Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | | |
| | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di equità sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> | |

| <p>l'equità</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità</p> <p><input type="radio"/> Aumenta l'equità</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Non lo so</p> | <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|---|---------------------------|
| <p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i>?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente no</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente sì</p> <p><input checked="" type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Non lo so</p> | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> ed inclusi due studi (Tsiouris <i>et al.</i>, 2013; Unwin & Deb, 2008).</p> <p>Lo studio di Tsiouris e coll. (2013), ha coinvolto 4.069 adulti con disabilità intellettuale, di cui il 35–47% presentava anche disturbo dello spettro autistico e ha indagato la frequenza di utilizzo delle diverse classi farmacologiche e la tipologia di sintomatologia associata che ha condotto il medico alla prescrizione.</p> <p>I risultati mostrano che gli antipsicotici atipici sono la classe farmacologica maggiormente prescritta, ovvero il 67% (1.588 / 2.361), sul 39% del numero totale della popolazione oggetto dello studio (1.588 / 4.069). I disturbi principalmente trattati con antipsicotici atipici sono stati la psicosi (70%) e il disturbo bipolare (67%), seguiti da circa il 60% di coloro i quali presentavano: disturbi del controllo degli impulsi, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi di personalità; il 50% con diagnosi di depressione e ansia; e il 56% con ASD. Tra coloro i quali presentavano comportamenti problema e sindrome di Down, circa il 20% era trattato con questa classe di farmaci. L'uso di più di uno psicotropo della stessa categoria farmacologica nella stessa persona era più alto per: disturbo bipolare, psicosi, depressione,</p> | |

| | |
|--|--|
| | <p>disturbi della personalità, disturbo ossessivo-compulsivo e ASD. Del numero totale di antipsicotici atipici prescritti per ciascuna diagnosi, la sintomatologia più comune era relativa alla gestione del disturbo psichiatrico. L'utilizzo per la gestione dei comportamenti problema era più comune nell'ASD e nella sindrome di Down.</p> <p>Nello studio di Unwin & Deb (2008), gli autori hanno indagato le preferenze di prescrizione tra gli psichiatri che lavorano nel campo delle disabilità intellettive, tramite un questionario. Sono stati analizzati un totale di 108 questionari completati.</p> <p>Agli psichiatri è stato chiesto di fornire una classifica sui farmaci antipsicotici (antipsicotici atipici e antipsicotici tipici) quando gli antipsicotici sono stati scelti come opzione di trattamento. I risultati indicano che c'era una forte preferenza per gli antipsicotici atipici rispetto agli antipsicotici tipici per la gestione sia dell'aggressività che dell'autolesionismo, con una larga maggioranza di esperti che classificavano gli antipsicotici atipici come prima scelta, 86,1% per aggressività e 85,2% per comportamento autolesionistico.</p> <p>Il risperidone era l'antipsicotico atipico più scelto, seguito da olanzapina e poi quetiapina. L'ordine di preferenza per ogni problema comportamentale era lo stesso, con poca differenza nei punteggi medi. Il punteggio medio per risperidone era di 4,60 (DS 1,04) per aggressività e 4,16 (DS 1,73) per comportamento autolesionistico, su un punteggio medio massimo di 5. I punteggi medi per etero aggressività per olanzapina erano 3,34 (DS 1,54) e per comportamento autolesionistico 3,03 (DS 1,77). Per quetiapina i punteggi medi erano 1,95 (DS 1,57) e 1,66 (DS 1,64), rispettivamente.</p> <p>Sono state valutate le preferenze per i gruppi di antipsicotici atipici in caso di autismo. Ai membri del gruppo di esperti è stato chiesto di considerare un adulto con autismo e disabilità intellettiva che presenta aggressività o comportamento autolesionistico e per il quale non era possibile confermare una diagnosi di comorbidità di disturbo psichiatrico. I risultati indicano</p> |
|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>che il gruppo di esperti ha tenuto in gran parte le stesse preferenze delle domande precedenti in cui l'autismo non era menzionato. L'ordine di preferenza è rimasto lo stesso per gli antipsicotici atipici, con poca differenza nei punteggi medi, ovvero Il punteggio medio ottenuto per risperidone era 0,86 (DS 0,35) per aggressività e 0,85 (DS 0,36) per comportamenti autolesivi. Mentre il punteggio medio per olanzapina era 0,11 (DS 0,32) e 0,09 (DS 0,29), rispettivamente.</p> <p>Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento abbiamo inoltre estratto, nell'ambito della revisione sistematica su efficacia e sicurezza del trattamento, i dati relativi ai <i>drop-out</i>.</p> <p>Nello studio randomizzato, a bracci paralleli di McDougle e coll. (1998), nel braccio placebo 4 su un totale di 16 partecipanti sono usciti dallo studio a causa del senso di agitazione, mentre nel braccio di trattamento attivo (risperidone) 3 su 15 partecipanti sono usciti dallo studio a causa di marcata agitazione, sviluppo di un'andatura anomala e mancanza di miglioramento significativo della sintomatologia.</p> <p>Nello studio di Hellings e coll. (2006), dieci partecipanti hanno abbandonato prima di ricevere il trattamento, per problemi legati alla severità della condizione, delocalizzazione, problemi clinici, o sono stati selezionati per non continuare lo studio. Sei partecipanti inoltre hanno abbandonato a causa di effetti collaterali. Due sono stati persi al <i>follow up</i>.</p> <p>Il terzo studio riporta i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both</i> (STOMP, 2021), un progetto nazionale britannico contro la sovrasomministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, da psichiatri, infermieri, psicologi, farmacisti, terapisti, educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). Un totale di 945 richieste sono state esaminate, da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD) e prodotte nel corso di un</p> | |
|--|---|--|

| | |
|---|--|
| | <p>periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Il 91% (858 delle 945 richieste) aveva la prescrizione di almeno un antipsicotico al momento della richiesta. Al 18% sono stati prescritti più di un farmaco antipsicotico da somministrare contemporaneamente. Al 6% dei pazienti è stata prescritta una "dose elevata" di un singolo tipo di farmaco antipsicotico da somministrare regolarmente. La dose alta è definita come una dose che è al di sopra dell'intervallo raccomandato dal <i>British National Formulary</i> (www.nice.org.uk/About/What-we-do/Evidence-Services/British-National-Formulary).</p> <p>Il 28% dei pazienti aveva una maggiore probabilità di ricevere una combinazione di farmaci antipsicotici equivalenti a una dose elevata perché gli venivano prescritti farmaci antipsicotici da somministrare "secondo necessità".</p> <p>In totale, il 51% (398) dei pazienti che avevano la prescrizione di un antipsicotico avevano una diagnosi formale di psicosi o disturbo affettivo bipolare. Il comportamento aggressivo e provocatorio era presente nel 58% (545) dei casi ed era comunemente descritto nelle proposte logiche di trattamento, alcune delle quali lo proponevano come etichetta diagnostica. Inoltre, al 43% (339) è stato prescritto un antipsicotico per il comportamento provocatorio senza che vi fosse alcun riferimento a una diagnosi formale di psicosi.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> |
| <p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p> | |

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di fattibilità sugli antipsicotici è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili (Leucht <i>et al.</i>, 2017) e per gli effetti indesiderabili (Hellings <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |

Riassunto dei giudizi

| PROBLEMA | GIUDIZI | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--------------------------|--------------|------------------------|
| | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Possibile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |

| | | GIUDIZI | | | | | |
|--------------------|------------------------------|--|---|---|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilme nte a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervent o | Probabilme nte a favore dell'interven to | A favore dell'interven to | Vari a | Nessu no studio inclus o |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilme nte riduce l'equità | Probabilme nte nessun impatto sull'equità | Probabilme nte migliora l'equità | Migliora l'equità | Vari a | Non so |
| ACCETTABILI TÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so |

Tipo di raccomandazione

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto ○ | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ● | Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○ |
|--|---|---|---|---|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Marien Gonzalez-Lorenzo, Vanna Pistotti

Data: 26/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero

| N ^e degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | N ^e di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|----------------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|----------------|--|----------------------------|--------------------------|-------------------|---|-------------------------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 105 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante ^b | grave ^c | non importante | bias di pubblicazione e fortemente sospetto ^d | 15.161 | 7.580 | - | SMD 0,47 SD maggiore (0,42 maggiore a 0,51 maggiore) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |

Sintomi psicotici (follow up: mediana 6 settimane; valutato con: variazione media complessiva nei sintomi rappresentato dalla variazione degli score totali ottenuti tramite la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) o *Brief Psychiatric rating Scale* (BPRS); Scala da: 30 a 210)

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|--|--------|-------|---|---|-------------------------|---------|
| 105 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante ^b | grave ^c | non importante | bias di pubblicazione e fortemente sospetto ^d | 15.161 | 7.580 | - | SMD 0,47 SD maggiore (0,42 maggiore a 0,51 maggiore) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|--|--------|-------|---|---|-------------------------|---------|

Qualità di vita (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|--|-------|-----|---|---|-------------------------|---------|
| 6 ¹ | studi randomizzati | grave ^e | non importante ^f | grave ^c | non importante | bias di pubblicazione e fortemente sospetto ^g | 1.217 | 683 | - | SMD 0,35 SD maggiore (0,16 maggiore a 0,51 maggiore) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|--|-------|-----|---|---|-------------------------|---------|

Eventi avversi (follow up: intervallo 21 settimane a 24 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Qualità delle prove | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|--------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|-------------------|-------------------|--|-------------------------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci antipsicotici | no farmaci antipsicotici | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 3 ^{2,3,4} | studi randomizzati | grave ^b | non importante ⁱ | grave ^{k,l} | molto grave ^m | nessuno ⁿ | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con aloperidolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione etargia (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio di placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | | | | | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |

Eventi avversi (follow up: 8 settimane; valutato con: Almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|
| 10 ^{5,6,7,8, 9,10,11,12, 13,14} | studi randomizzati | grave ^o | non importante | molto grave ^{k,p} | non importante | nessuno | 485/557 (87,1%) | 241/367 (65,7%) | RR 1,19 (1,07 a 1,32) | 12 più per 100 (da 5 più a 21 più) | ⊕○ ○○ Molto bassa | CRITICA |
|--|--------------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|

Drop-out - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Depressione e suicidio - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

- a) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* degli studi inclusi legati alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi

è stato identificato un non chiaro rischio di *bias* per generazione della sequenza di randomizzazione e suo nascondimento), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio o sono risultati persi al *follow up* (attrito) e al *selective outcome reporting*.

- b) È stato trovato un indice di eterogeneità $I^2=52\%$. Data l'eterogeneità dei trattamenti considerati si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove.
- c) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto la revisione sistematica considerava una popolazione di pazienti schizofrenici.
- d) È stata abbassata di un livello la fiducia per sospetto *publication bias*. Il *Funnel plot* ha infatti rilevato la mancanza di studi di piccole dimensioni e con risultati non statisticamente significativi mettendo in evidenza una forte correlazione tra magnitudo di effetto e probabilità di pubblicazione degli studi (*range* dei coefficienti di correlazione, $R=0,66-0,85$).
- e) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* degli studi inclusi legati alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi è stato identificato un non chiaro rischio di *bias* per generazione della sequenza di randomizzazione e suo nascondimento), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio (attrito) o sono risultati persi al *follow up*.
- f) È stato trovato un indice di eterogeneità $I^2=43\%$. Data l'eterogeneità dei trattamenti considerati si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove.
- g) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un *bias* di pubblicazione fortemente sospetto. Solo 6 *trial* sui 167 studi inclusi avevano riportato il dato di qualità di vita.
- h) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di *allocazione*), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- i) Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati
- j) Lo studio di McDougle 1998 ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non diretta trasferibilità in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.

- k) È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.
- l) Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- m) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presente di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- n) Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.
- o) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- p) È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.

Bibliografia

1. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358>
2. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
3. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
4. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
5. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other

- pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>
6. Nct, 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>
 7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
 8. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
 9. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
 10. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
 11. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
 12. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
 13. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
 14. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic

children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55.
[https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Summary of Findings

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | N dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|--|--|---------------------------|-------------------------------|--|---|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Sintomi psicotici valutato con: variazione media complessiva nei sintomi rappresentato dalla variazione degli score totali ottenuti tramite la <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS) o <i>Brief Psychiatric rating Scale</i> (BPRS); Scala da: 30 a 210 <i>follow up</i> : mediana 6 settimane | La media sintomi psicotici era 0 SD | SMD 0,47 SD maggiore (0,42 maggiore a 0,51 maggiore) | - | 22.741 (105 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel ridurre i sintomi psicotici |
| Qualità di vita <i>follow up</i> : intervallo 6 settimane a 12 settimane | La media qualità di vita era 0 SD | SMD 0,35 SD maggiore (0,16 maggiore a 0,51 maggiore) | - | 1900 (6 RCT) ¹ | ⊕○○○ Molto bassa ^{c,e,f,g} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nel migliorare la qualità della vita |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso <i>follow up</i> : intervallo 21 settimane a 24 settimane | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con alopéridolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio del placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | Nello studio di Remington 2001 nel braccio di placebo, è stati identificato come evento avverso un caso di epistassi. Nel braccio con alopéridolo, sono stati identificati 7 eventi avversi tra cui affaticamento o sedazione (N=5), distonia (N=1) e depressione (N=1). Nello studio di Hellings 2006 dopo esser passati da placebo a risperidone, un maschio adulto ha sviluppato un evento di acatisia severa (saltando su e giù dai mobili), un altro maschio adulto ha mostrato un aumento significativo di irrequietezza e perdita di 12,3 kg di peso. Un maschio adulto ha sviluppato un'oculogiria ricorrente risolto dopo la riduzione della dose di risperidone da 1,5 mg / giorno a 0,5 mg somministrate ogni otto ore. Nello studio di McDougle 1998, nel braccio di risperidone sono stati riscontrati 9 eventi di sedazione, 2 eventi di enuresi, agitazione, diarrea, aumento di peso e salivazione eccessiva. Nel braccio del placebo invece si sono verificati solo 5 casi di agitazione. | | (3 RCT) ^{2,3,4} | ⊕○○○ Molto bassa ^{h,i,j,k,l,m,n} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi avversi associati al loro utilizzo |

| Estiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| | Rischio con no farmaci antipsicotici | Rischio con Farmaci antipsicotici | | | | |
| Eventi avversi valutato con: Almeno un evento avverso <i>follow up: 8 settimane</i> | Popolazione in studio | | RR 1,19 (1,07 a 1,32) | 924 (10 RCT) ^{10,11,12,13,14,5,6,7,8,9} | ⊕○○○ Molto bassa ^{k.o.p} | Qualità molto bassa delle prove sull'effetto degli antipsicotici nell'aumentare il rischio di eventi avversi associati al loro utilizzo. Gli antipsicotici potrebbero indurre un lieve aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi. |
| Drop-out - non riportato | - | - | - | - | - | |
| Depressione e suicidio - non riportato | - | - | - | - | - | |
| Disturbi dell'umore (bipolari) - non riportato | - | - | - | - | - | |

Spiegazioni

- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* degli studi inclusi legati alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi è stato identificato un non chiaro rischio di *bias* per generazione della sequenza di randomizzazione e suo nascondimento), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio o sono risultati persi al *follow up* (attrito) e al *selective outcome reporting*.
- È stato trovato un indice di eterogeneità $I^2=52\%$. Data l'eterogeneità dei trattamenti considerati si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove.
- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto la revisione sistematica considerava una popolazione di pazienti schizofrenici.
- È stata abbassata di un livello la fiducia per sospetto *publication bias*. Il *Funnel plot* ha infatti rilevato la mancanza di studi di piccole dimensioni e con risultati non statisticamente significativi mettendo in evidenza una forte correlazione tra

magnitudo di effetto e probabilità di pubblicazione degli studi (*range* dei coefficienti di correlazione, $R=0,66-0,85$).

- e) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un alto rischio di *bias* degli studi inclusi legati alla selezione dei pazienti (per la maggior parte degli studi è stato identificato un non chiaro rischio di *bias* per generazione della sequenza di randomizzazione e suo nascondimento), all'elevato tasso di partecipanti che hanno abbandonato lo studio (attrito) o sono risultati persi al *follow up*.
- f) È stato trovato un indice di eterogeneità $I^2=43\%$. Data l'eterogeneità dei trattamenti considerati si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove.
- g) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un *bias* di pubblicazione fortemente sospetto. Solo 6 *trial* sui 167 studi inclusi avevano riportato il dato di qualità di vita.
- h) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove. I principali *bias* riscontrati sono legati ai due studi con disegno *cross-over* e sono relativi alla selezione dei pazienti (non sufficienti informazioni circa la generazione della sequenza di *random* e il nascondimento della lista di *allocazione*), al limitato periodo di *wash-out* (1 settimana) e all'assenza di approccio di analisi per intenzione al trattamento.
- i) Non è stato possibile eseguire la meta-analisi dei dati sugli eventi avversi in quanto i tre studi inclusi riportavano eventi avversi diversi. Si è preferito riportare in maniera narrativa i risultati
- j) Lo studio di McDougle 1998 ha incluso partecipanti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (non altrimenti specificato - PDD NOS). Si è ritenuto opportuno non abbassare la fiducia nelle prove per non direttamente trasferibilità in quanto i partecipanti con PDD NOS rientrano nello spettro autistico come definito dal DSM-V.
- k) È stato abbassato di un livello perché il *follow up* di 24 settimane si è ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione.
- l) Nonostante due degli studi inclusi avessero arruolato anche una popolazione di bambini e adolescenti, è stato estrapolato il dato relativo agli eventi avversi solo per la popolazione adulta.
- m) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dei tre studi nel complesso e una ancora più limitata presente di adulti nel campione, oltre a un numero di eventi limitato.
- n) Solo tre studi sono stati trovati dalla ricerca della letteratura. Improbabile che esistano ulteriori studi sull'argomento.

- o) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto riguarda il *bias* di selezione e due studi sono a grave rischio di *attrition bias*.
- p) È stato abbassato di un livello la fiducia nelle prove in quanto il risultato degli eventi avversi si riferisce alla sola popolazione di bambini e adolescenti.

Bibliografia

1. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358>
2. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
3. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
4. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
5. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>
6. Nct, 2012. Janssen Pharmaceutical KK.. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>
7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

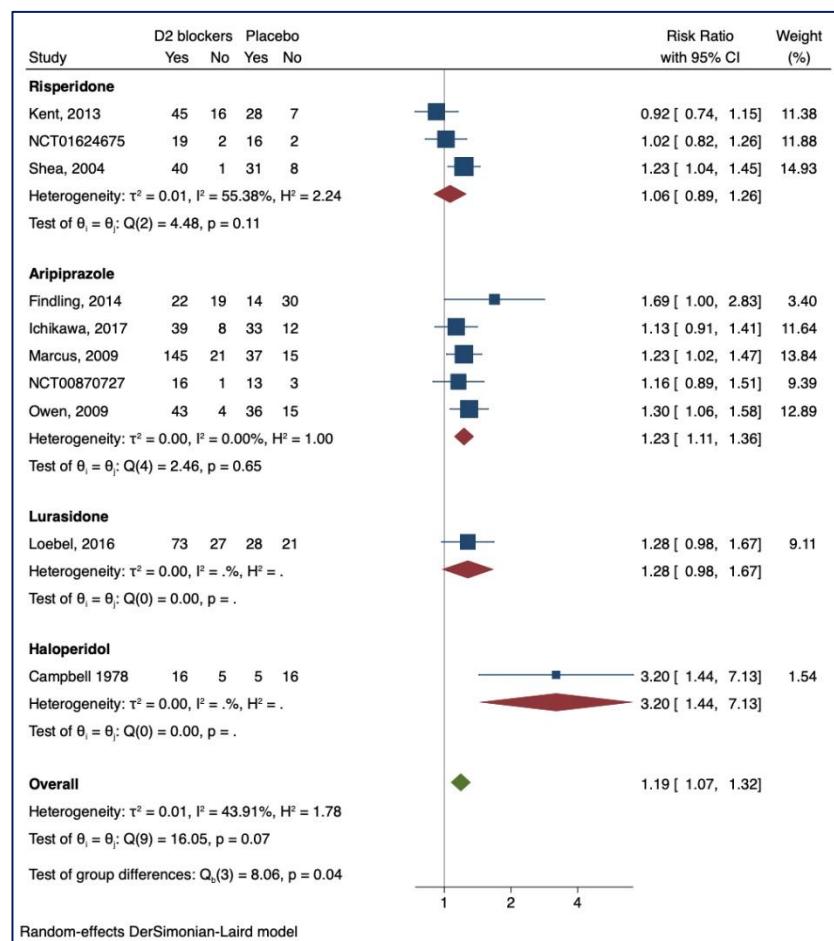
8. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
9. Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>
10. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
11. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
12. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
13. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
14. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)

Forest Plot

Sintomi psicotici e qualità della vita

I forest plot sono riportati nei materiali supplementari della revisione di Leucht 2017 (Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *The American journal of psychiatry*. 2017;174(10):927-42.).

Eventi avversi; *Follow up* 8 settimane



Bibliografia

- AIFA 2005. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Trifluoperazina. 2005. Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000143_011531_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2016a. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Clozapina. (2016). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002322_044467_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2016b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Levosulpiride. (2016). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007046_026009_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2017. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Lurasidone. (2017). Available from: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Lurasidone; last visited 23/10/22
- AIFA 2018a. Agenzia Italiana del Farmaco. Liste di Trasparenza. (2018). Available from: <https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza>; last visited 23/10/22
- AIFA 2018b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aloperidolo. (2018). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003018_040351_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019a. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Risperidone. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001445_028752_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019b. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aripiprazolo. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000813_043743_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22
- AIFA 2019c. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Olanzapina. (2019). Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_039987_RCP.pdf&sys=m0b1l3; last visited 23/10/22

- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>
- Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978;17(4):640-55. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)
- CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
- Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. 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;75(1):22-30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
- Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0078-1>
- Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
- Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-83. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358>
- Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, et al. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153-63. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. 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;48(11):1110-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>

McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>

Nct 2012. Janssen Pharmaceutical KK. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01624675. Updated October 15, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675>

Nct, 2009. Indiana University. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00870727. Updated January 2, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727>

Operto FF, Martino F, Rinaldi A, Cerracchio A, Salvati G, Orza M, et al. Long-term outcome of autistic spectrum disorder: a retrospective case study in a southern Italian region. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0399-z>

Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*. 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>

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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>

Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orluk H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>

STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6

Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL. Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative findings from a large scale study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(3):719-31. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1617-6>

Unwin GL, Deb S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. *Am J Ment Retard*. 2008;113(1):19-31. <https://doi.org/10.1352/06-034.1>

Xu Y, Nguyen D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Health Information Preference among Youth and Caregivers related to Second-Generation Antipsychotic Treatment. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(4):302-9.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici negli adulti con autismo ha determinato la sussistenza di rilevanti conflitti di interesse (livello 3) per due membri del *Panel*: Keller e Politi. La misura da attuare per la gestione di questi conflitti di interesse è l'esclusione dei suddetti membri del *Panel* dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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*. Le raccomandazioni prodotte dal *Panel* sono state quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli *Stakeholder* al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli *Stakeholder* sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). Si fa presente che questa domanda al momento della consultazione di questo quesito non era stata formulata nel questionario a disposizione degli *Stakeholder*.

Dei 123 *Stakeholder* abilitati, 34 (27,6%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 17 *Stakeholder* (50,0%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni. Dei 17 *Stakeholder* che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (17,6%), 5 associazioni di pazienti e familiari/*caregiver* e rappresentanti dei cittadini (29,4 %), 8 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (47,1), 1 è un istituto di ricerca pubblico o privato (5,9 %). Nelle Tabelle che seguono sono descritti i risultati della consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di antipsicotici nella popolazione PcASD adulte con diagnosi di ASD

| Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|---|------------------------------|
| La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 3,9 |
| La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,6 |
| La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | NA |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|----|--|---|---|
| 1 | Associazione Dahlia Riabilitazione Onlus | | |
| 2 | Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) | Si consiglia di non utilizzare il termine "comportamento problema" ma di specificare il tipo di comportamento designato (aggressività, autolesionismo, etc.). Si specifica inoltre che il termine comportamento problema è stato abbandonato nella letteratura recente e nell'uso comune a favore di "comportamento non adeguato al contesto". | Commento non pertinente alla raccomandazione in oggetto ovvero PcASD adulto senza comportamenti problema e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
| 3 | Associazione Spazio Asperger | È necessario specificare i "comportamenti problema" per rendere più chiara la raccomandazione. È meglio specificare direttamente quali comportamenti si vogliono comprendere senza usare il termine "comportamenti problema". | Commento non pertinente alla raccomandazione in oggetto ovvero PcASD adulto senza comportamenti problema e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
| 4 | Associazione PER LORO ONLUS | | |
| 5 | Società Psicoanalitica Italiana | Come psicoanalisti (psichiatri, neuropsichiatri infantili e psicologi clinici) sappiamo che ogni paziente è unico. Due individui con lo stesso disturbo, sia esso somatico o mentale, non avranno mai le stesse necessità di trattamento o risposte agli interventi terapeutici. È quindi cruciale la Diagnosi Differenziale (fondamentale in medicina) perché essa consente di valutare la comorbilità e quale patologia sia prevalente e/o intervenuta prima. | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a PcASD adulto senza comportamenti problema e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | | |
| 7 | Associazione Italiana per la Ricerca e l'Intervento nella Psicopatologia dell'Apprendimento (AIRIPA) | Sarebbe importante verificare se esistono studi che valutano l'effetto combinato di interventi farmacologici con farmaci anti psicotici e interventi psico-educativi o psicoterapici negli adulti con Asd | Il Panel delle Lg all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg. La prioritizzazione del quesito farmacologico in oggetto prevede <i>il confronto</i> dell'intervento farmacologico <i>vs</i> nessun intervento nelle PcASD senza alcuna forma di comorbidità né comportamenti problema. La valutazione degli interventi farmacologici |

| | | | |
|----|---|--|---|
| | | | <p>congiuntamente ad altri interventi clinici e educativi presuppone la formulazione di un quesito diverso che il <i>Panel</i> non ha prioritizzato.</p> <p>Il <i>Panel</i> segnala che per gli interventi clinici e educativi sono stati formulati dei PICO appositi presenti all'interno di questa Lg.</p> |
| 8 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e psicomotricità dell'Età evolutiva (ASSOCIAZIONE ITALIANA TERAPISTI DELLA NEURO E PSICOMOTRICITÀ DELL'ETÀ EVOLUTIVA (AITNE)) | - | |
| 9 | Associazione per L'Autismo Enrico Centro Per L'Autismo dell'Associazione Per L'Autismo, Enrico Michelini Onlus Onlus | - | |
| 10 | Integralmente | - | |
| 11 | Associazione House Hospital onlus | - | |
| 12 | ANGSA Onlus | <p>È stata incomprensibilmente tolta la limitazione all'uso degli antipsicotici per periodi brevi in mancanza di nuove sperimentazioni e di monitoraggio su periodi lunghi. Nella maggior parte dei casi non si può distinguere tra co-occorrenze e sintomi propri dell'autismo come aggressività, comportamenti problema in genere e ossessività che si confondono con i comportamenti e gli interessi ripetitivi propri dell'autismo</p> <p>Mancano sperimentazioni sugli antipsicotici nelle cosiddette co-occorrenze.</p> | <p>Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendesse commentare parti del testo della presente raccomandazione. Si segnala che la raccomandazione in oggetto si riferisce alle PcASD adulte senza comportamenti problema né disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici né altri disturbi psicopatologici. Si segnala che nella presente Lg sono state formulate raccomandazioni in PcASD adulta con comportamenti problema, disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici.</p> |
| 13 | Anffas Onlus | <p>Per la co-occorrenza si segnala: - olanzapina, aripiprazolo, risperidone utili in caso di co-occorrenza con demenza - quetiapina in co-occorrenza con disturbo d'ansia generalizzata - risperidone in co-occorrenza con ossessività/DOC.</p> <p>Nelle persone a sviluppo tipico l'utilizzo di antipsicotici è più ampio rispetto alla sola diagnosi di psicosi o in co-occorrenza con comportamenti problema pertanto questa raccomandazione non si applica ad adulti per i quali sono presenti indicazioni all'uso di questa classe di farmaci. Rispetto ai comportamenti problema, è necessario configurare il comportamento problema come variabile dipendente rispetto al farmaco prescritto, configurato come variabile indipendente. Così è possibile monitorare nel tempo l'impatto del trattamento sul comportamento problema stesso, considerato come evento indice. L'andamento nel tempo del comportamento problema consente di correlare l'effetto del farmaco sul comportamento problema</p> | <p>Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendesse commentare parti del testo della presente raccomandazione.</p> <p>Si segnala che la raccomandazione in oggetto si riferisce alle PcASD adulte senza comportamenti problema né disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici né altri disturbi psicopatologici.</p> <p>Inoltre, anche qualora fosse stato pertinente, si segnala che il <i>Panel</i> delle Lg all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg.</p> <p>La prioritizzazione del quesito farmacologico in oggetto prevede il confronto dell'intervento farmacologico vs nessun intervento nelle Pc ASD senza</p> |

| | | | |
|----|--|---|--|
| | | | alcuna forma di comorbidità né comportamenti problema. La valutazione della dipendenza del comportamento problema rispetto agli interventi farmacologici avrebbe richiesto la formulazione di un quesito diverso che il <i>Panel</i> non ha prioritizzato. |
| 14 | Associazione DIRimè Italia DIR e integrazione di modelli evolutivi APS | - | |
| 15 | L'Aliante OdV | È stata incomprensibilmente tolta la limitazione all'uso degli antipsicotici per periodi brevi in mancanza di nuove sperimentazioni e di monitoraggio su periodi lunghi. Nella maggior parte dei casi non si può distinguere tra cooccorrenze e sintomi propri dell'autismo come aggressività, comportamenti problema in genere e ossessività che si confondono con i comportamenti e gli interessi ripetitivi propri dell'autismo. Mancano sperimentazioni sugli antipsicotici nelle cosiddette co-occorrenze. | Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro. Si segnala che la raccomandazione in oggetto si riferisce alle PcASD adulte senza comportamenti problema né disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici né altri disturbi psicopatologici. Si segnala che nella presente Lg sono state formulate raccomandazioni in PcASD adulte con comportamenti problema, o disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
| 16 | Gruppo Asperger APS | Purtroppo, la diagnosi di co-occorrenza di disturbi psicotici in questa popolazione presenta spesso difficoltà; nel caso si avesse una diagnosi sbagliata di co-occorrenza, farebbe cadere fuori per sbaglio da questa raccomandazione, per questo l'adesione è incerta. | Commento non pertinente alla raccomandazione in oggetto ovvero PcASD adulte senza comportamenti problema e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici né altri disturbi psicopatologici. Si segnala che nella presente Lg sono state formulate raccomandazioni in PcASD adulte con comportamenti problema, o disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. |
| 17 | Coordinamento Toscano delle Associazioni per la Salute Mentale (CTSAM) | - | |

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di antipsicotici nella popolazione PcASD adulte con comportamenti problema.

| Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|---|------------------------------|
| La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 3,9 |
| La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,5 |

| | |
|---|------------|
| La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,6 |
| La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,6 |
| Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | NA |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|-----------|--|--|---|
| 1 | Associazione Dahlia Riabilitazione Onlus | - | |
| 2 | Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) | <p>Si consiglia di non utilizzare il termine "comportamento problema" ma di specificare il tipo di comportamento designato. Si evidenzia che l'uso della categoria "comportamenti problema" crea ambiguità nella raccomandazione ed imprecisione scientifica. Mentre le prove raccolte suggeriscono che l'uso di antipsicotici possa essere utile per la riduzione dell'aggressività e di comportamenti auto ed eterolesivi, non sono a conoscenza di prove di efficacia per il ritiro sociale.</p> <p>Suggerisco di modificare la raccomandazione includendo solo quei comportamenti non adeguati per i quali esistono prove di efficacia. Questo renderebbe la raccomandazione più facilmente misurabile e più corretta (non ci sono ragioni per le quali una persona isolata e con un forte ritiro sociale non-psicotico dovrebbe prendere antipsicotici, che, anzi, potrebbero essere controproducenti).</p> | <p>Il Panel ritiene che il comportamento non adeguato al contesto sia un <i>pattern</i> comportamentale dell'autismo; viceversa il comportamento problema o disadattivo o disturbo dirompente del comportamento indica un'ulteriore disfunzione comportamentale associata, che non è parte del nucleo sintomatologico dell'autismo. Inoltre, il Panel ritiene che la definizione dei comportamenti problema che il Royal College of Psychiatrists ha proposto per la popolazione con DI (Royal College of Psychiatrists, 2001; O'Brien, 2003; Szymanski, 2002) possa essere sufficientemente estesa alla PcASD. Il Panel inoltre evidenzia che la letteratura presa in esame, non giunge ad un grado di accuratezza tale, nella distinzione fenotipica dei comportamenti problema, da essere in grado di valutare l'efficacia dell'intervento in diversi sottotipi di comportamenti problema che possono occorrere nelle PcASD con differenti livelli di supporto.</p> |
| 3 | Associazione Spazio Asperger | <p>Questa raccomandazione presenta diverse criticità:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) la categoria "comportamenti problema", così come è definita, non ha una validità o unitarietà né a livello biologico né a livello sintomatologico e quindi non giustifica il ricorso all'uso di una specifica classe di farmaci. 2) Le prove non si riferiscono alla categoria nel suo insieme ma solo ad alcuni comportamenti (es. comportamenti etero o autolesivi) 3) meglio specificare i comportamenti <i>target</i> ed eliminare la macro categoria. 4) Un <i>red-flag</i> andrebbe inserito per specificare che prima di ricorrere a farmaci neurolettici è opportuno verificare che i "comportamenti problema" non abbiano origine da disturbi organici (da risolvere) o da comorbilità (es. depressione, ansia, etc.) da trattare differentemente. | <p>Il Panel ritiene che il comportamento non adeguato al contesto sia un <i>pattern</i> comportamentale dell'autismo; viceversa il comportamento problema o disadattivo o disturbo dirompente indica un'ulteriore disfunzione comportamentale associata che non è parte del nucleo sintomatologico dell'autismo. Inoltre, il Panel ritiene che la definizione dei comportamenti problema che il Royal College of Psychiatrists ha proposto per la popolazione con DI (Royal College of Psychiatrists, 2001; O'Brien, 2003; Szymanski, 2002) possa essere sufficientemente estesa alla PcASD. Il Panel inoltre evidenzia che la letteratura presa in esame, non giunge ad un grado di accuratezza tale, nella distinzione fenotipica dei comportamenti problema, da essere in grado di valutare l'efficacia dell'intervento in diversi sottotipi di comportamenti problema che possono occorrere nelle PcASD con differenti livelli di supporto.</p> <p>Rispetto al punto 4 il Panel amplia ulteriormente la sezione implementazioni per indicare alcuni aspetti differenziali originati da disturbi organici.</p> |

| | | | |
|----|---|---|---|
| 4 | Associazione PER LORO ONLUS | - | |
| 5 | Società Psicoanalitica Italiana | <p>Come psicoanalisti (psichiatri, neuropsichiatri infantili e psicologi clinici) sappiamo che ogni paziente è unico.</p> <p>Due individui con lo stesso disturbo, sia esso somatico o mentale, non avranno mai le stesse necessità di trattamento o risposte agli interventi terapeutici.</p> <p>È quindi cruciale la Diagnosi Differenziale (fondamentale in medicina) perché essa consente di valutare la comorbilità e quale patologia sia prevalente e/o intervenuta prima.</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico.</p> <p>Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | Associazione Italiana per la Ricerca e l'Intervento nella Psicopatologia dell'Apprendimento (AIRIPA) | <p>"Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione".</p> <p>Anche se gli studi sull'efficacia dei trattamenti cognitivo comportamentali e psicosociali sugli adulti sono meno numerosi e rigorosi di quelli sull'età evolutiva, alcuni risultati sono promettenti anche per quanto riguarda i problemi comportamentali.</p> <p>Hesselmark E. et al. (2014), Group cognitive behavioural therapy and group recreational activity for adults with autism spectrum disorders: A preliminary randomized controlled trial, <i>Autism</i>, 18, 6 672-683.</p> <p>Spain D. et al. (2015), Cognitive behaviour therapy for adults with autism spectrum disorders and psychiatric co-morbidity: A review. <i>Res. in Aut. Spectr. Dis.</i> 9, 151-162.</p> <p>Vujka R., Arntz A. (2017), Schema therapy as treatment for adults with autism spectrum disorder and comorbid personality disorder ... <i>Contemp. Clin. Trials Comm.</i>, 5, 80-85.</p> | <p>Esiste un quesito specifico relativo agli interventi clinici e educativi che prendono in considerazione anche i trattamenti sui comportamenti problematici.</p> |
| 8 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e psicomotricità dell'Età evolutiva (AITNE) | - | |
| 9 | Associazione per L'Autismo Enrico Centro Per L'Autismo dell'Associazione Per L'Autismo Enrico Micheli Onlus Onlus | - | |
| 10 | Integramente | - | |
| 11 | Associazione House Hospital onlus | - | |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 12 | ANGSA Onlus | Nelle raccomandazioni non si dice che i farmaci vanno usati quando i metodi psicoeducativi, applicati in modo ottimale, non hanno funzionato. Inoltre, le sperimentazioni sono a breve termine e mancano sperimentazioni e monitoraggi nel lungo periodo per cui nella raccomandazione si dovrebbe sottolineare che gli antipsicotici per i comportamenti problema devono essere prescritti per periodi limitati e che bisogna evitare che vengano proseguiti a tempo indeterminato senza adeguato monitoraggio e o tentativi di sospensione. | Il <i>Panel</i> aveva già indicato nel corpo del documento "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati. Tali interventi possono anche includere la modifica di eventuali fattori di contesto che potrebbero aver contribuito a innescare o alimentare la sintomatologia. Nelle PcASD in trattamento con antipsicotici, appropriati trattamenti clinici ed educativi devono essere sempre presi in considerazione ed essere associati al trattamento farmacologico (vedi raccomandazioni relative, in questa Linea Guida)". Il <i>Panel</i> segnala che in incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che include anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PcASD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". Il <i>Panel</i> inoltre integra la sezione monitoraggio per meglio specificare i casi di utilizzo improprio del farmaco a lungo termine. |
| 13 | Anffas Onlus | Il problema della prescrizione di farmaci antipsicotici in caso di comportamenti problema associati a ASD si pone clinicamente nella valutazione "ecologica" del bilancio tra effetti benefici ed effetti collaterali, compreso il fatto che la sedazione se da una parte ridurre il comportamento problema, dall'altra possa compromettere l'assetto cognitivo su cui fondare interventi di modifica del comportamento attraverso l'apprendimento, come quando si opera secondo approcci cognitivo-comportamentali. È necessario confrontare, rappresentare in maniera diacronica e possibilmente attraverso modelli di statistica evoluta la correlazione tra prescrizione farmacologica e comportamento problema, parametrato opportunamente come evento indice. È un buon principio basato sul giudizio clinico, preservare il trattamento con un farmaco antipsicotico in associazione con un intervento comportamentale focalizzato sullo stesso comportamento problema. | Si segnala che il <i>Panel</i> delle Lg all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg. La prioritizzazione del quesito farmacologico in oggetto prevede il confronto dell'intervento farmacologico vs con nessun intervento nelle PcASD senza alcuna forma di comorbidità né comportamenti problema. La valutazione dell'impatto della sedazione su interventi cognitivo-comportamentali avrebbe richiesto un'indagine specifica che non è presente nei quesiti prioritizzati dalla presente Lg. |
| 14 | Associazione DIRimè Italia DIR e integrazione di modelli evolutivi APS | - | |

| | | | |
|----|---------------------|--|--|
| 15 | L'Aliante OdV | <p>Bisogna raccomandare che i farmaci siano usati quando i metodi psicoeducativi, applicati in modo ottimale, non abbiano funzionato. Inoltre, bisogna evitare uso di farmaci senza monitoraggio e per lungo tempo, senza tentativi di sospensione.</p> | <p>Il <i>Panel</i> segnala che nella sezione implementazione è indicato quanto segue: "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati". Il <i>Panel</i> segnala che in incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che include anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PAsD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". Rispetto al monitoraggio, il <i>Panel</i> ha indicato nella sezione specifica la necessità di rivalutare periodicamente i potenziali benefici del trattamento sui sintomi <i>target</i>, sul disagio soggettivo e sul funzionamento generale e verificare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali.</p> |
| 16 | Gruppo Asperger APS | <p>Purtroppo il monitoraggio degli eventi avversi è veramente complicato, soprattutto nel lungo periodo e perché la persona con comportamenti problema quasi sempre non è capace di osservare sé stessa e di dare spiegazioni; la nota di provare prima interventi non farmacologici non è in evidenza, quindi rischia di essere ignorata.</p> | <p>Il <i>Panel</i> segnala che nella sezione implementazione è indicato quanto segue: "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati". Il <i>Panel</i> segnala che in incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che include anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PAsD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". Rispetto al monitoraggio, il <i>Panel</i> ha indicato nella sezione specifica la necessità di rivalutare periodicamente i potenziali benefici del trattamento sui sintomi <i>target</i>, sul disagio soggettivo e sul funzionamento generale e verificare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali.</p> |

| | | | |
|----|--|---|---|
| 17 | Coordinamento Toscano delle Associazioni per la Salute Mentale (CTSAM) | Anche in questo caso, i farmaci antipsicotici sono da usare con cautela, devono poi servire per aiutare ad intraprendere trattamenti correttivi che possono ridurre tali comportamenti. | Il <i>Panel</i> segnala che nella sezione implementazione è indicato quanto segue: "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati". Il <i>Panel</i> segnala che in incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PCASD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". |
|----|--|---|---|

Tabella 3. Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di antipsicotici nella popolazione PCASD adulta con disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici.

| Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|---|------------------------------|
| La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,1 |
| La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,7 |
| La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,7 |
| La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | NA |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|----|--|--|---|
| 1 | Associazione Dahlia Riabilitazione Onlus | - | |
| 2 | Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) | - | |
| 3 | Associazione Spazio Asperger | - | |
| 4 | Associazione PER LORO ONLUS | - | |
| 5 | Società Psicoanalitica Italiana | Come psicoanalisti (psichiatri, neuropsichiatri infantili e psicologi clinici) sappiamo che ogni paziente è unico. Due individui con lo stesso disturbo, sia esso somatico o mentale, non avranno mai le stesse necessità di trattamento o risposte agli interventi terapeutici. | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | È quindi cruciale la Diagnosi Differenziale (fondamentale in medicina) perché essa consente di valutare la comorbilità e quale patologia sia prevalente e/o intervenuta prima. | diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate). |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | Associazione Italiana per la Ricerca e l'Intervento nella Psicopatologia dell'Apprendimento (AIRIPA) | - | |
| 8 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e psicomotricità dell'Età evolutiva (AITNE) | - | |
| 9 | Centro Per L'Autismo dell'Associazione Per L'Autismo Enrico Michel Onlus | Per quanto riguarda nello specifico i sintomi psicotici nelle persone con autismo e disabilità cognitiva, non è del tutto ovvio distinguere la presenza di sintomi produttivi. Dato per assodato che esistono testifichi adatte ma che sono comunque passibili di interpretazione da parte dei <i>caregiver</i> o dei familiari, sarebbe interessante aggiungere, se possibile, indicazioni degli esperti per una diagnosi migliore possibile della co-occorrenza. | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate). |
| 10 | Integralmente | - | |
| 11 | Associazione House Hospital onlus | - | |
| 12 | ANGSA Onlus | La diagnosi di psicosi è possibile per le persone con autismo ad alto funzionamento che sanno esprimere i contenuti del loro pensiero (deliri e allucinazioni) mentre non è possibile per il basso funzionamento che non sa esprimere il proprio vissuto e quindi penso che questa diagnosi in co-occorrenza sia fatta in modo arbitrario e che questa raccomandazione apra la strada ad un uso degli antipsicotici nel basso funzionamento largo, ingiustificato e per il quale gli effetti indesiderati superano di gran lunga gli effetti desiderati. Mancano sperimentazioni sugli antipsicotici nelle cosiddette co-occorrenze. | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate). Si segnala che nella priorità della ricerca è stato riportato quanto segue: "Considerando la quasi totale assenza di prove dirette nella popolazione di PcaSD e disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici, è auspicabile che la ricerca futura si concentrati su: <ul style="list-style-type: none">• studi sperimentali controllati in grado di aumentare le conoscenze sulla efficacia degli antipsicotici sulla sintomatologia psicotica eventualmente presente in PcaSD;• studi sperimentali in grado di valutare attentamente il rapporto benefici/rischi legati ai farmaci antipsicotici, sulla base di quanto accertato sopra e di un accurato disegno dello studio; |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • studi sperimentali in grado di valutare l'integrazione fra trattamenti farmacologici e non farmacologici". |
| 13 | Anffas Onlus | <p>Sul piano clinico talvolta è difficile distinguere i sintomi psicotici di una sindrome psicotica in co-occorrenza rispetto ai sintomi propri dell'ASD. In caso, tale diagnosi differenziale sia posta in modo corretto la raccomandazione 2 è chiara e convincente.</p> <p>Tuttavia, fermo restando il criterio di esclusione dell'uso di farmaci antipsicotici in persone con diagnosi esclusiva di Autismo, rimane aperta la questione dell'uso di farmaci antipsicotici in persone con Autismo in co-occorrenza con altri disturbi per i quali esistono indicazioni all'uso di antipsicotici.</p> <p>Le psicosi affettive in co-occorrenza vanno considerate come indicazioni all'uso di farmaci antipsicotici, al di là della schizofrenia. Rimane il dubbio riguardante altri utilizzi degli antipsicotici in persone a sviluppo neurotico o con altri DNS che, sebbene in alcuni casi non siano presenti in scheda tecnica, sono menzionati nelle linee guida internazionali per il trattamento di specifici disturbi.</p> | <p>Il <i>Panel</i> delle Lg, all'inizio del percorso di lavoro, ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Lg.</p> <p>La prioritizzazione del quesito farmacologico in oggetto prevede il confronto dell'intervento farmacologico vs con nessun intervento nelle PcaSD con disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici. La valutazione dell'effetto degli stessi farmaci su altri ambiti di co-occorrenza psicopatologica presuppone la formulazione di un quesito diverso che il <i>Panel</i> non ha prioritizzato.</p> |
| 14 | Associazione DIRimè Italia DIR e integrazione di modelli evolutivi APS | - | |
| 15 | L'Aliante OdV | <p>La diagnosi di psicosi non è possibile per le persone con autismo severo e quindi questa raccomandazione apre la strada ad un uso di antipsicotici largo e ingiustificato e dove gli effetti collaterali superano quelli desiderati.</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |
| 16 | Gruppo Asperger APS | <p>Purtroppo la diagnosi di co-occorrenza di disturbi psicotici in questa popolazione presenta spesso difficoltà; nel caso si avesse una diagnosi sbagliata di co-occorrenza, farebbe cadere per sbaglio in questa raccomandazione, per questo l'adesione è incerta, mentre il monitoraggio degli eventi avversi è veramente complicato, soprattutto nel lungo periodo e se la persona non è capace di osservare sé stessa e di dare spiegazioni; la nota di</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> <p>Il <i>Panel</i> segnala che, nella sezione implementazione, è indicato quanto segue: "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è</p> |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | provare prima interventi non farmacologici non è in evidenza, quindi rischia di essere ignorata. | necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati". Inoltre, nell'incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che include anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PcaSD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". |
| 17 | Coordinamento toscano delle associazioni per la salute mentale (CTSAM) | Risulta evidente che l'efficacia di tali trattamenti non trova troppe basi scientifiche. Direi quindi di agire con cautela e iniziare con dosaggi limitati e integrare con trattamenti comportamentali. | La presente Lg ha seguito un processo il cui riferimento è il manuale metodologico ISS pubblicato sul sistema SNLG: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf Il processo è metodologicamente trasparente, rigoroso, standardizzato a livello internazionale e si basa sulla metodologia GRADE per la valutazione delle qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni. Il <i>Panel</i> segnala che nella sezione implementazione è indicato quanto segue: "Prima di avviare il trattamento con antipsicotici è necessario valutare se gli interventi non farmacologici appropriati siano stati presi in considerazione e adeguatamente implementati". Inoltre, nell'incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che include anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PcaSD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico". |

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici negli adulti con autismo ha determinato la sussistenza di rilevanti conflitti di interesse (livello 3) per due membri del *Panel*: Keller e Politi. La misura da attuare per la gestione di questi conflitti di interesse è l'esclusione dei suddetti membri del *Panel* dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale delle raccomandazioni

L'analisi dei dati sui giudizi espressi dagli *Stakeholder* che hanno partecipato alla consultazione pubblica sulle raccomandazioni formulate dal *Panel* di esperti della Lg sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, sono state accolte dai membri del *Panel* e sono state elaborate dai *content expert* e l'intero gruppo di lavoro. I materiali presentati in sede di revisione hanno tenuto conto di quei commenti, ritenuti dai membri del *Panel*, validi e implementabili tuttavia non si evidenziano particolari aree di criticità relativamente alla chiarezza dell'intervento, alla possibilità di misurare l'applicazione della raccomandazione, alla valutazione della forza della raccomandazione e della qualità delle prove.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Adulti con diagnosi di ASD

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di **non utilizzare** farmaci antipsicotici in adulti con ASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Adulti con diagnosi di ASD e comportamenti problema

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di **utilizzare** farmaci antipsicotici in adulti con ASD e co-occorrenza

di comportamenti problema (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Adulti con diagnosi di ASD e e disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di **utilizzare** farmaci antipsicotici in adulti con ASD e disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antidepressivi?

Protocollo revisione sistematica

Popolazione

Adulti con ASD che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Intervento

Farmaci antidepressivi

Confronto

No farmaci antidepressivi

Esiti (*outcomes*)

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal *Panel* della linee-guida di grande rilevanza per adulti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- Sintomi depressivi
- Sintomi ossessivi
- Sintomi ansiosi
- Qualità di vita per la persona con autismo
- Sintomi *core*

- Funzionamento generale
- Sintomi psicotici
- Comportamenti problema
- Suicidio
- Eventi avversi
- Disturbi del sonno
- *Drop-out*

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli antidepressivi con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi *open-label*. Per le prove che avevano un disegno *cross-over*, sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulla popolazione ASD consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche data fino al 27 settembre 2022, senza limitazione di lingua.

Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti

Pubmed 27/09/2022

History

[Download history](#)[Clear history](#)

Search Query

#23 Search (#14) OR #22

#22 Select 13 document(s)

#21 Search ((((((Pdd[Title/Abstract] OR "PDD NOS"[Title/Abstract] OR ASD[Title/Abstract])) AND autism*[Title/Abstract]) OR ("Kanner syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner syndromes"[Title/Abstract]) OR asperger*[Title/Abstract] OR (((Pervasive development "[Title/Abstract] OR "Pervasive developmental"[Title/Abstract])))) AND (fluoxetine[Title/Abstract] OR sertraline[Title/Abstract] OR clomipramine[Title/Abstract] OR fluvoxamine[Title/Abstract]))) AND adult*

#14 Select 13 document(s) Filters: Adult: 19+ years

#12 Search ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) AND (((Fluoxetine"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]) OR "Clomipramine"[Mesh])

Embase 27/09/2022

No. Query

#21 #18 NOT #19 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

| No. | Query |
|-----|--|
| #20 | #18 NOT #19 |
| #19 | adolescent* OR 'child' |
| #18 | #17 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) |
| #17 | #11 AND #16 |
| #16 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 |
| #15 | 'fluvoxamine'/exp OR 'fluvoxamine' |
| #14 | 'clomipramine'/exp OR 'clomipramine' |
| #13 | 'sertraline'/exp OR 'sertraline' |
| #12 | 'fluoxetine'/exp OR 'fluoxetine' |
| #11 | #6 OR #10 |
| #10 | #7 OR #8 OR #9 |
| #9 | 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp |
| #8 | 'asperger syndrome'/exp |
| #7 | 'autism'/de |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| #5 | 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab |
| #4 | asperger*:ti,ab |
| #3 | 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab |
| #2 | (pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab |
| #1 | autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab |

Cochrane Library 27/09/2022

IDSearchHits

#1MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees#2autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

#3(pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab

#4'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab

#5asperger*:ti,ab

#6'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab

#7#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8adult*

#9#7 AND #8

#10MeSH descriptor: [Fluoxetine] explode all trees

#11MeSH descriptor: [Sertraline] explode all trees

#12MeSH descriptor: [Clomipramine] explode all trees
#13MeSH descriptor: [Fluvoxamine] explode all trees
#14fluoxetine OR sertraline or clomipramine or fluvoxamine
#15#10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16#9 and #15

Cinahl 27/09/2022

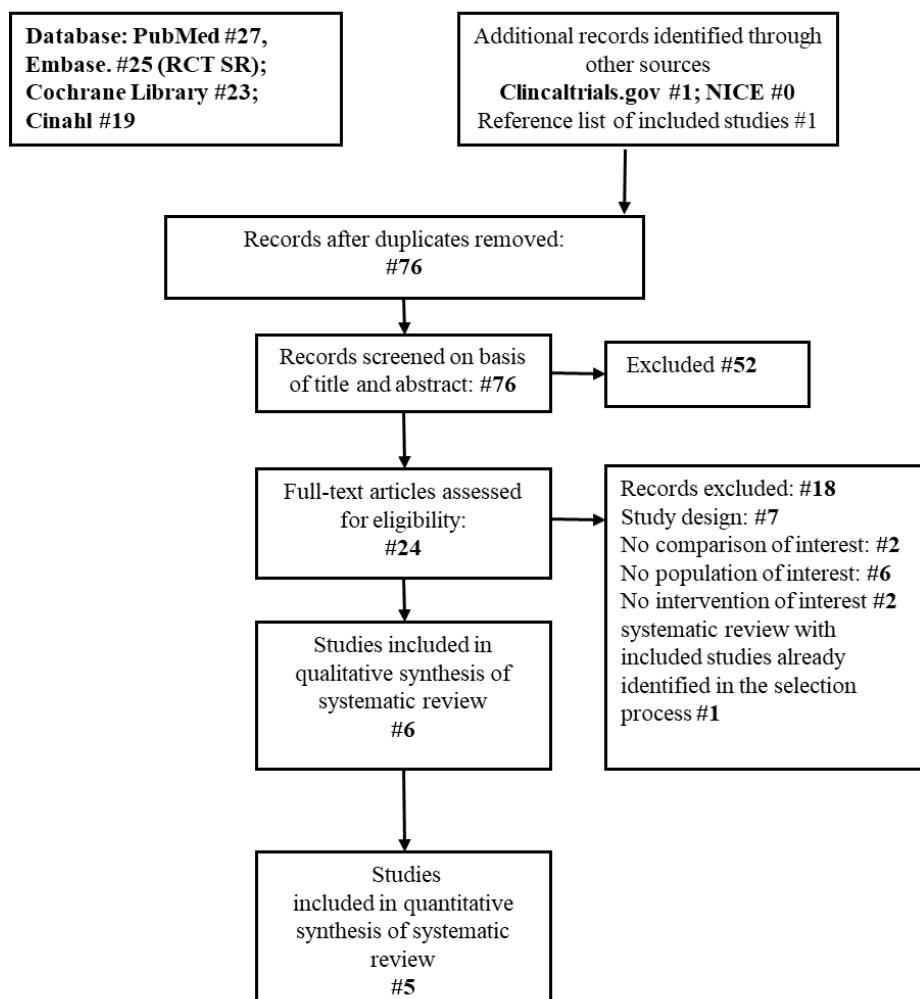
| <input type="checkbox"/> Select / deselect all | Search Terms | Search Options |
|--|---|------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> S9 | (S1 AND S8) | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S8 | S6 OR S7 | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S7 | fluoxetine or sertraline or clomipramine or fluvoxamine | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S6 | S2 OR S3 OR S4 OR S5 | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S5 | (MH "Fluvoxamine Maleate") | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S4 | (MH "Clomipramine") | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S3 | (MH "Sertraline Hydrochloride") | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S2 | (MH "Fluoxetine") | Search modes - Boolean/Phrase |
| <input checked="" type="checkbox"/> S1 | "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] | Search modes - SmartText Searching |

Clinicaltrials. Gov #1

NICE #0

Processo di selezione degli studi e risultati

PRISMA flow-chart: Revisioni sistematiche e studi randomizzati controllati



Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD

- Intervento: farmaci antidepressivi
- Confronto: no Farmaci antidepressivi
- *Outcome*: Sintomi depressivi; Sintomi ossessivi; Sintomi ansiosi; Qualità di vita per la persona con autismo; Sintomi core; Funzionamento generale; Sintomi psicotici; Comportamenti problema; Suicidio; Eventi avversi; Disturbi del sonno; *Drop-out*;
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato.

Tabella studi esclusi valutazione per efficacia e sicurezza

| Referenza | Motivo di esclusione |
|---|--------------------------|
| Figgitt, D. P. and K. J. McClellan (2000). Fluvoxamine: An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. <i>Drugs</i> 60(4): 925-954. | Popolazione errata |
| Huffman, G. B. (1997). Fluvoxamine for the treatment of autistic disorders in adults. <i>American Family Physician</i> 55(4): 1375-1376. | Disegno di studio errato |
| Koshes, R. J. (1997). Use of fluoxetine for obsessive-compulsive behavior in adults with autism. <i>Am J Psychiatry</i> 154(4): 578. | Popolazione errata |
| Livingstone, N., et al. (2015) Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in Autism Spectrum Disorders (ASD). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD011769 | Disegno di studio errato |
| Posey, D. J., et al. (2006). The use of selective serotonin reuptake inhibitors in autism and related disorders. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 16(1-2): 181-186. | Disegno di studio errato |
| Stoffers, J., et al. (2010) Pharmacological interventions for borderline personality disorder. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD005653.pub2 | Popolazione errata |
| Thomson, A., et al. (2009) Risperidone for attention-deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD007011.pub2 | Intervento errato |
| Urbano, M., et al. (2015) A trial of D-cycloserine to treat the social deficit in older adolescents and young adults with autism spectrum disorders. <i>Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences</i> 27, 133-138 DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13070155 | Confronto errato |
| Urbano, M., et al. (2014) A trial of D-cycloserine to treat stereotypies in older adolescents and young adults with autism spectrum disorder. <i>Clinical neuropharmacology</i> 37, 69-72 DOI: 10.1097/WNF.0000000000000033 | Confronto errato |
| Beherec, L., et al. (2014). [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. <i>Encephale</i> 40(2): 188-196. | Disegno di studio errato |
| Gordon, C. T., et al. (1993). A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 50(6): 441-447. | Popolazione errata |
| Cook, E. H., Jr., et al. (1992). Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 31(4): 739-745. | Disegno di studio errato |
| Humble, M., et al. (2013) Plasma oxytocin changes and anti-obsessive response during serotonin reuptake inhibitor treatment: a placebo | Popolazione errata |

| | |
|---|---|
| controlled study. BMC Psychiatry 13, 344 DOI: 10.1186/1471-244X-13-344 | |
| Kolevzon, A., et al. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. J Clin Psychiatry 67(3): 407-414. | Disegno di studio errato |
| Wink, L., et al. (2018) A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord 48, 3051-3060 DOI: 10.1007/s10803-018-3562-5 | Intervento errato |
| 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. doi: 10.1001/jama.2019.14685. PMID: 31638682; PMCID: PMC6806436. | Popolazione errata |
| Li C, Bai Y, Jin C, Zhong F, Guo Q, Liu W. Efficacy and Safety of Fluoxetine in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. American journal of therapeutics. 2020;27(3):e312-e5. | Disegno di studio errato |
| Liang SC, Sun CK, Fan HY, Chung W, Tzang RF, Hung KC, et al. Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2022;47(4):E299-e310. | Revisione sistematica che include già tutti i lavori considerati più altri non pertinenti il quesito. |

Evidence to Decision Framework (EtD)

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antidepressivi? | |
|--|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD |
| INTERVENTO: | Farmaci antidepressivi |
| CONFRONTO: | No farmaci antidepressivi |
| ESITI PRINCIPALI: | Sintomi depressivi; Sintomi ossessivi; Sintomi ansiosi; Qualità di vita per la persona con autismo; Sintomi <i>core</i> ; Funzionamento generale; Sintomi psicotici; Comportamenti problema; Suicidio; Eventi avversi; Disturbi del sonno; <i>Drop-out</i> . |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Sistema Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | Linee Guida Sulla Diagnosi e sul Trattamento Del Disturbo Dello Spettro Autistico negli Adulti |
| CONFLITTI DI INTERESSE: | <p>La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata.</p> <p>Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi.</p> <p>Membri assenti: nessuno.</p> |

| Problema | | |
|--|---|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Gli individui con ASD spesso presentano altre condizioni concomitanti, tra cui l'epilessia, la depressione, l'ansia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).</p> <p>Tali disturbi spesso impongono un carico emotivo ed economico significativo sia per le persone con questi disturbi e sia per le loro famiglie. Prendersi cura di PcASD con necessità di supporto consistente e molto consistente può essere</p> | |

| | impegnativo, specialmente laddove l'accesso ai servizi e al supporto è inadeguato (WHO, 2022). | |
|---|---|---|
| Effetti desiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Vari <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 5 studi randomizzati controllati con placebo, di cui uno con disegno <i>cross-over</i> (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001). Il sesto studio incluso è ancora in corso e non pubblicato, e non sono pertanto disponibili i dati (Nct, 2001).</p> <p>L'età dei partecipanti inclusi nei 5 studi varia dai 18 ai 60 anni.</p> <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con fluoxetina somministrato con un dosaggio massimo di 40 mg/die per 8 settimane e 80 mg/die per 12 settimane (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012), uno con fluvoxamina (dose massima 300 mg/die somministrato da 9 a 12 settimane) (McDougle <i>et al.</i>, 1996), uno con citalopram (dose massima 30 mg/die) (Nct, 2008) e uno con clomipramina (dose massima 25 mg ogni 3 o 4 giorni) (Remington <i>et al.</i>, 2001), per un totale di 158 partecipanti con ASD, in cui non era chiarito se all'interno degli studi fosse presente la comorbidità di depressione. Circa la metà degli individui inclusi era di genere maschile (49%). Gli studi hanno preso in considerazione la popolazione con disturbo dello spettro autistico e/o con sindrome di Asperger (in uno studio era incluso un individuo con sindrome di Asperger,</p> | <p>Il <i>Panel</i> ha osservato la scarsa qualità delle prove e la presenza di ampi intervalli di confidenza a rendere incerte le stime puntuali risultate delle metanalisi. Si specifica che il giudizio si riferisce a PcASD che non hanno depressione; pertanto, c'è accordo nel ritenere il giudizio “irrilevante”, fatto salvo per un membro che è orientato su “piccolo”.</p> |

| | <p>mentre in un secondo la percentuale di tali individui non è riportata). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-III-R o DSM-IV o DSM-IV-TR e ICD-10. Quattro studi sono stati condotti negli Stati Uniti (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2008) e uno in Canada (Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 12 a 16 settimane. Le scale usate per valutare gli esiti di interesse sono state: la <i>Child's Yale-Brown Obsessive Compulsive scale</i> (CY-BOCS, YB-BOCS), la <i>Clinical Global Impression scale</i> (CGI-I), la <i>Aberrant Behaviour Checklist</i> (ABC), la <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e la <i>Hamilton Rating Scale</i> (HAM) per sintomi depressivi e ansiosi.</p> | |
|--|---|---|
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Vari <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 5 studi randomizzati controllati con placebo, di cui uno con disegno <i>cross-over</i> (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001). Il sesto studio incluso è ancora in corso e non pubblicato, e non sono pertanto disponibili i dati (Nct, 2001).</p> <p>L'età dei partecipanti inclusi nei 5 studi varia dai 18 ai 60 anni.</p> <p>Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con fluoxetina somministrato con un dosaggio massimo di 40 mg/die per 8 settimane e 80 mg/die per 12 settimane (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012), uno con fluvoxamina (dose massima 300 mg/die somministrato da 9 a 12 settimane) (McDougle <i>et al.</i>, 1996), uno con citalopram (dose massima 30 mg/die) (Nct, 2008)</p> | <p>La ricerca delle prove si è limitata alla definizione ristretta di questa popolazione. Il <i>Panel</i> di esperti ha discusso che l'estrapolazione da altre popolazioni a rischio di suicidio è meno sicura rispetto ad altri eventi avversi. Altra considerazione dei membri, sulla</p> |

| | <p>e uno con clomipramina (dose massima 25 mg ogni 3 o 4 giorni) (Remington <i>et al.</i>, 2001), per un totale di 158 partecipanti con ASD, in cui non era chiarito se all'interno degli studi fosse presente la comorbidità di depressione. Circa la metà degli individui inclusi era di genere maschile (49%). Gli studi hanno preso in considerazione la popolazione con disturbo dello spettro autistico e/o con sindrome di Asperger (in uno studio era incluso un individuo con sindrome di Asperger, mentre in un secondo la percentuale di tali individui non è riportata). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-III-R o DSM-IV o DSM-IV-TR e ICD-10. Quattro studi sono stati condotti negli Stati Uniti (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2008) e uno in Canada (Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>La durata dei <i>follow up</i> degli studi variava da 12 a 16 settimane. Le scale usate per valutare gli esiti di interesse sono state: la <i>Child's Yale-Brown Obsessive Compulsive scale</i> (CY-BOCS, YB-BOCS), la <i>Clinical Global Impression scale</i> (CGI-I), la <i>Aberrant Behaviour Checklist</i> (ABC), la <i>Ritvo-Freeman Overall Scale</i> e la <i>Hamilton Rating Scale</i> (HAM) per sintomi depressivi e ansiosi.</p> | <p>base del giudizio clinico, è che i farmaci triciclici presentano più effetti collaterali rispetto ai SSRI. Un membro del <i>Panel</i> è orientato sul descrivere l'impatto degli effetti indesiderati come "moderato" ma il resto del <i>Panel</i> è concorde nel giudicarlo "piccolo".</p> |
|--|---|--|
| Qualità delle prove | | |
| Qual è la qualità complessiva delle prove? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | Complessivamente, la fiducia nelle prove è MOLTO BASSA. Ciò è dovuto principalmente all'imprecisione delle stime, alla non diretta applicabilità dei risultati (dato il limitato <i>follow up</i> degli studi) e alla presenza di cospicua eterogeneità statistica riscontrata per alcuni esiti. | |
| Valori | | |

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità ● Probabile importante incertezza o variabilità o Probabilmente non importante incertezza o variabilità o Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> ed inclusi due studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). Entrambi i lavori valutavano, tramite sondaggio via e-mail, la soddisfazione rispetto all'uso delle diverse classi di farmaci psicoattivi tra individui con autismo in due regioni degli Stati Uniti (<i>Ohio</i> e <i>North Carolina</i>). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione rispetto ai farmaci utilizzando una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). I limiti di entrambi gli studi possono essere sintetizzati in un tasso di risposta inferiore al 50%, dovuto al fatto che l'età media dei rispondenti alla <i>survey</i> variava tra i 13 e i 15 anni (<i>range</i> tra 2 e 56 anni). Le risposte alla <i>survey</i>, quindi, erano, per la maggior parte, date dai genitori. Nella tabella 1 (Grado di soddisfazione del farmaco) si mostrano le valutazioni medie per ogni regione (da buone a peggiori) e classe (da evidenziare che gli antidepressivi sono la classe cresciuta maggiormente in termini di prescrizioni essendo aumentata negli ultimi 20 anni fino al 250% (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> | |

Tabella 1: Grado di soddisfazione del farmaco

| Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) |
|---------------------|------------------------------|-----------------|--------------|--|
| Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) anticolinergici=1.3 2) psicotimolanti=1. 3) anticonvulsivanti=1. 4) antipertensivi=1.8 5) antidepressivi=1.8 6) antipsicotici=2.008 7) sedativo/ansiolitico=1. 8) stabilizzatori dell'umore=1. |
| Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 414 | 2 a 46 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1. 2) antidepressivi=1.7 3) sedativo/ansiolitico=1. 4) antipertensivi=1.8 5) psicotimolanti=1. 6) anticonvulsivanti=1. 7) antipsicotici=1.95 |

| | <p>Inoltre, i due studi hanno valutato le relazioni tra le caratteristiche demografiche dei partecipanti e l'uso degli psicofarmaci. Un'età maggiore era associata a più alti tassi di utilizzo di antidepressivi ($\chi^2 = 31,42$, $p < 0,001$), al genere femminile ($\chi^2 = 17,22$, $p < 0,001$); essere bianco ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,001$); e con un livello superiore di istruzione dei familiari ($\chi^2 = 15,15$, $p < 0,01$) (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|---|--|---|
| Bilancio degli effetti | | |
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so | <p>La qualità delle prove riscontrate circa l'efficacia del trattamento (nel ridurre i sintomi depressivi, ossessivi e ansiosi e migliorare il funzionamento generale) è molto bassa. Gli esiti sui comportamenti problema sono risultati a favore dell'uso di antidepressivi solo per una sottoscala (uso del linguaggio) ma non su altre.</p> <p>Esistono incertezze sul possibile aumento degli eventi avversi, suicidio, disturbi del sonno e sul tasso di abbandono degli studi per cause legate al trattamento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata molto bassa (per tale ragione, è presente incertezza).</p> | <p>Un membro del <i>Panel</i> esprime la preferenza per il giudizio "a favore del confronto".</p> |
| Risorse necessarie | | |
| Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)? | | |

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di analisi economica sugli antidepressivi è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>Utilizzo degli antidepressivi: Una indagine condotta alla fine degli anni '90 inizio 2000 nel <i>North Carolina</i> (USA) sulla prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo aveva</p> | |

evidenziato come gli antidepressivi fossero i farmaci più frequentemente prescritti: 21,7% del campione studiato (1.538 pazienti). Questo tasso di prescrizione risultava aumentato di 2,5 volte rispetto a una precedente indagine del 1993, era correlato direttamente all'età dei pazienti ed era riferito all'impiego di SSRI (Langworthy-Lam *et al.*, 2002).

In Italia l'incidenza di prescrizione degli antidepressivi variava dal 7% negli adulti al 8% nei pazienti di età ≤18 anni.

Nella tabella 2 (Costi di trattamento mensile dei principali SSRI disponibili in Italia) vengono riportati i costi di trattamento mensile dei principali SSRI disponibili in Italia.

Tabella 2: Costi di trattamento mensile dei principali SSRI disponibili in Italia.

| Antide pressiv o ^a | Confe zione | Equiva lenti | Rim bor so | PP ^b | Costo SSN ^c | Stima costo mensile ^d |
|-------------------------------|---------------|--------------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------------|
| Parox etina | 28 cpr 20m g | SI | Classe A | €6, 49 | €6,4 9 | €6,95- €17,38 |
| Fluox etina | 28 cpr 20m g | SI | Classe A | €6, 10 | €6,1 0 | €3,27- €6,54 |
| Sertralina | 30 cpr 100 mg | SI | Classe A | €1, 99 | €11, 99 | €3,00- €11,99 |
| Citalopram | 28 cpr 20m g | SI | Classe A | €6, 29 | €6,2 9 | €6,74- €13,48 |
| Escitalopram | 28 cpr 10m g | SI | Classe A | €7, 80 | €7,8 0 | €8,36- €16,71 |

| | | | | | | | | |
|---|-------------|---------------|----|----------|-------|--------|---------------|--|
| | Fluvoxamina | 30 cpr 100 mg | SI | Classe A | €1,00 | €11,00 | €11,00-€33,00 | |
| <p>(a) In commercio al 10/04/2019 (b) Prezzo al Pubblico (c) Prezzo di riferimento (AIFA. Liste di trasparenza, 15/03/2019) (d) Dose giornaliera minima-massima.</p> | | | | | | | | |

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con autismo. | |

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|---------------------------|
| <input type="radio"/> È in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore | Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i> . Nessuno studio di costo-efficacia sugli antidepressivi è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i> , 2001; Hollander <i>et al.</i> , 2012; McDougle <i>et al.</i> , 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i> , 2001). | |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|---|--|--|
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> | |
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i>? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 26 studi. Sono stati esclusi 23 studi: 10 studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Beherec <i>et al.</i>, 2014; Carminati <i>et al.</i>, 2016; Dinca <i>et al.</i>, 2005; Hollander <i>et al.</i>, 2012; Kolevzon <i>et al.</i>, 2006; McDougle <i>et al.</i>, 1998; Remington <i>et al.</i>, 2001; Sawyer <i>et al.</i>, 2014; Vasa <i>et al.</i>, 2014;</p> | <p>PcASD: probabilmente no, perché non ci sono prove consistenti; Professionisti: il fatto che molti</p> |

| <input type="radio"/> Non lo so | <p>Williams <i>et al.</i>, 2013), 11 studi erano revisioni narrative (Accordino <i>et al.</i>, 2016; Benvenuto <i>et al.</i>, 2013; Deb, 2006; Doyle & McDougle, 2012; Elbe & Lalani, 2012; Francis, 2005; Hazell, 2007; Kumar <i>et al.</i>, 2012; Owley, 2002; Posey <i>et al.</i>, 2006; Prater & Zylstra, 2006), 1 studio non considerava gli antidepressivi come intervento (Treister <i>et al.</i>, 2016), e 1 studio ha realizzato un sondaggio, per identificare tutti i trattamenti utilizzati dai genitori dei bambini con autismo, ma non ci sono dati sugli antidepressivi in particolare (Bowker, <i>et al.</i>, 2011). Sono stati inclusi 3 studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Green <i>et al.</i>, 2006; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). In uno studio hanno realizzato un sondaggio online per identificare i trattamenti utilizzati dai genitori dei bambini con autismo (Green <i>et al.</i>, 2006). Negli altri due studi, utilizzando lo stesso sondaggio, hanno valutato la prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo in due regioni degli Stati Uniti, <i>North Carolina</i> (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002) e <i>Ohio</i> (Aman <i>et al.</i>, 2003), e hanno esaminato i dati per determinare l'esempio più comune di ciascun tipo di farmaco. Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione rispetto ai farmaci utilizzando una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). Nella tabella 3 (Valutazioni medie per ogni regione) si mostrano le valutazioni medie per ogni regione. Le medie più alte indicano più basso livello di soddisfazione.</p> <p>Tabella 3: Grado di soddisfazione per regione</p> <table border="1" data-bbox="541 1439 1038 1693"> <thead> <tr> <th>Autore, anno</th><th>Regione (Paese)</th><th>N° partecipanti</th><th>Rango di età</th><th>Grado di soddisfazione del farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langworthy-Lam 2002</td><td>North Carolina (Stati Uniti)</td><td>1538</td><td>3 a 56 anni</td><td> 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.009 7) sedativo/ansiolitici=2.050 8) stabilizzatori dell'umore=2.300 </td></tr> <tr> <td>Aman 2003</td><td>Ohio (Stati Uniti)</td><td>414</td><td>2 a 46 anni</td><td> 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansiolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 </td></tr> </tbody> </table> <p>Le medie più alte indicano più basso livello di soddisfazione.</p> | Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) | Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.009 7) sedativo/ansiolitici=2.050 8) stabilizzatori dell'umore=2.300 | Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 414 | 2 a 46 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansiolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 | <p>professionisti prescrivano i farmaci indica che dovrebbero essere accettabili; Altri Stakeholder: un membro del <i>Panel</i> ritiene che ci sia un abuso di questi farmaci e che le indagini indicano che tali farmaci non siano accettabili.</p> <p>Si è discusso che sarebbe accettabile qualora lo fosse per tutte le parti interessate.</p> <p>Un membro del <i>Panel</i> esprime la preferenza per il giudizio “probabilmente sì”.</p> |
|---------------------------------|---|-----------------|-----------------|---|--------------|--|---------------------|------------------------------|------|-------------|---|-----------|--------------------|-----|-------------|---|--|
| Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) | | | | | | | | | | | | | |
| Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.009 7) sedativo/ansiolitici=2.050 8) stabilizzatori dell'umore=2.300 | | | | | | | | | | | | | |
| Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 414 | 2 a 46 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansiolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Inoltre, sono stati valutati alcuni articoli suggeriti da un membro del <i>Panel</i> (CQC, 2016; Jobski <i>et al.</i>, 2017): uno studio era una revisione sistematica che ha valutato l'uso dei farmaci psicoattivi tra individui con autismo (Jobski <i>et al.</i>, 2017). In questa revisione sistematica sono stati identificati quelli che avevano una popolazione adulta e che riportavano dati dell'uso degli antidepressivi. Sono stati identificati un totale di 13 studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Aman <i>et al.</i>, 1995; Buck <i>et al.</i>, 2014; Esbensen <i>et al.</i>, 2009; Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Green <i>et al.</i>, 2006; Khanna <i>et al.</i>, 2013; Lake <i>et al.</i>, 2014; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Mandell <i>et al.</i>, 2008; Murray <i>et al.</i>, 2014; Oswald & Sonenklar, 2007; Witwer & Lecavalier, 2005), di cui tre erano già stati individuati nella nostra ricerca sistematica (Aman <i>et al.</i>, 2003; Green <i>et al.</i>, 2006; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). L'uso degli antidepressivi variava dal 6,1% al 44%, con valori superiori al 30% osservati in 4 studi (Buck <i>et al.</i>, 2014; Esbensen <i>et al.</i>, 2009; Mandell <i>et al.</i>, 2008; Oswald & Sonenklar, 2007). Le molecole antidepressive più utilizzate erano la fluoxetina, la sertralina e la fluvoxamina, tutti appartenenti al gruppo degli SSRI. Nella tabella 4 in fondo al documento (sezione: utilizzo degli antidepressivi), si riporta l'utilizzo degli antidepressivi e il tipo di farmaco più utilizzato riportato in ogni studio. L'altro studio riporta i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both</i> (STOMP, 2021), un progetto nazionale britannico contro la sovrasonnoministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, da psichiatri, infermieri, psicologi, farmacisti, terapisti, educatori. Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (Care Quality Commission). Un totale di 945</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|---|--|---------------------------|
| | <p>richieste sono state esaminate, da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD) e prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Il 34% (318 delle 945 richieste) aveva la prescrizione di almeno un antidepressivo al momento della richiesta. 14 (1,5%) di questi casi di richiesta erano caratterizzati dalla prescrizione in polifarmacoterapia antidepressiva. La percentuale di partecipanti con ASD, con la prescrizione di almeno un antidepressivo, era significativamente più alta in quelle in cui non veniva riportata nessuna altra diagnosi psichiatrica rilevante (38%) rispetto a quelle in cui c'erano altre diagnosi menzionate (22%, $\chi^2 = 8,2$, $df = 1$, $p < 0,005$). In altre parole, l'antidepressivo in partecipanti con ASD non era prescritto per una comorbidità di depressione, ma proprio come trattamento dell'ASD.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | |
| <p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|--|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia negli studi inclusi (Buchsbaum <i>et al.</i>, 2001; Hollander <i>et al.</i>, 2012; McDougle <i>et al.</i>, 1996; Nct, 2001; Nct, 2008; Remington <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Nessuno studio riportava informazioni utili sull'argomento.</p> | <p>Il <i>Panel</i> discute che gli antidepressivi di nuova generazione sono <i>off-label</i>. Un membro esprime la preferenza per il giudizio “probabilmente no”.</p> |
|---|--|---|

Riassunto dei giudizi

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|---|---|--|--|--|---------------------------------|-------|----------------------------------|--|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Si | | Varia | Non so | |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevan ti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Varia | Non so | |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Varia | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessu no studio incluso | |
| VALORI | Importan te incertez za o variabilit à | Possibile importante incertezza o variabilità | Probabilme nte nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilme nte a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervent o | Probabilme nte a favore dell'interven to | A favore dell'interven to | Varia | Non so | |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so | |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessu no studio incluso | |

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|--------------------|------------------------------|--|---|---|---------------------------------|-----------|----------------------------------|--|
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilme nte a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervent o | Probabilme nte a favore dell'interven to | A favore dell'interven to | Vari a | Nessu no studio incluso | |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilme nte riduce l'equità | Probabilme nte nessun impatto sull'equità | Probabilme nte migliora l'equità | Migliora l'equità | Vari a | Non so | |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so | |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so | |

Tipi di raccomandazione

| Forte raccomandazione contro l'intervento | Raccomandazione condizionale contro l'intervento | Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento | Forte raccomandazione a favore dell'intervento |
|--|--|--|---|---|
| ○ | ● | ○ | ○ | ○ |

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Marien Gonzalez Lorenzo, Vanna Pistotti

Data: 27/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antidepressivi?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero

| Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------|--|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischi o di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antidepressivi | non farmaci antidepressivi | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante ^a | non importante ^e | grave ^b | molto grave ^c | nessuno | 21 | 21 | - | MD 3.83 maggiore (3,76 inferiore a 11,42 maggiore) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Sintomi depressivi (*follow up*: intervallo 12 settimane a 16 settimane; valutato con: *Hamilton Rating Scale for depression* (HAM-D); Scala da: 0 (no depressione) a >23 (depressione molto severa)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante ^a | non importante ^e | grave ^b | molto grave ^c | nessuno | 21 | 21 | - | MD 3.83 maggiore (3,76 inferiore a 11,42 maggiore) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|

Sintomi ossessivi (*follow up*: 12 settimane; valutato con: differenza delle medie tra antidepressivi e placebo al post-test per CY-BOBCS o YB-BOCS o YB-BOCS (sottoscali per sintomi compulsivi); Scala da: 0 a 40)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|
| 4 ^{1,2,3,4} | studi randomizzati | grave ^d | grave ^e | grave ^b | molto grave ^c | nessuno | 59 | 52 | - | MD 2.2 SD inferiore (7,07 inferiore a 2,67 maggiore) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|--|-----------------|---------|

Sintomi ansiosi (*follow up*: 16 settimane; valutato con: *Hamilton Rating Scale for Anxiety*; Scala da: 0 (no disturbo d'ansia) a 56 (disturbo d'ansia molto severo))

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|---|---|---|-----------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante ^f | non importante ^e | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 6 | 6 | - | MD 4.5 maggiore (2,38 inferiore a 11,38 maggiore) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|---|---|---|-----------------|---------|

| Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|---|---------------------------|--------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischi o di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antidepressivi | non farmaci antidepressivi | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |

Qualità di vita per la persona con autismo - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Sintomi core (follow up: 4 settimane; valutato con: *Repetitive Behaviors Scale – Revised (RBS-R)* (valori più bassi indicano condizioni migliori: media braccio placebo 25,2); Scala da: 1 a 100)

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|---|---|--|------------------|------------|
| 1 ³ 1,2 ³ 4 ⁴ | studi randomizzati | non importante ^h | non importante ^e | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 6 | 6 | - | MD 6,7 inferiore (30,55 inferiore a 17,55 maggiore) ⁱ | ⊕○○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |
|--|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|---|---|--|------------------|------------|

Funzionamento generale (follow up: intervallo 12 settimane a 16 settimane; valutato con: *Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)*; Scala da: 0 a 100)

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|------------------|------------|
| 4 ³ 1,2 ³ 4 ⁴ | studi randomizzati | non importante ^j | grave ^k | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 41 | 33 | - | SMD 1,02 SD maggiore (0,4 inferiore a 2,44 maggiore) ^{l,m} | ⊕○○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |
|--|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|------------------|------------|

Sintomi psicotici - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Comportamenti problema (follow up: 12 settimane; valutato con: *Ritvo-Freeman real-life rating scale*)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|------------------|---------|
| 1 ⁴ | studi randomizzati | grave ^d | non importante ^e | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | In generale, la fluvoxamina trovata superiore in termini di miglioramento dei sintomi comportamentali rispetto al placebo. Si sono evidenziate differenze statisticamente significative nella sottoscal 5 (uso del linguaggio), ma non nelle altre. | | | | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|------------------|---------|

Suicidio (follow up: 12 settimane; valutato con: Progettazione del suicidio (HAM-D scale))

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Valutazione della qualità delle prove | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|----------------|----------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------|
| | | Rischi o di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antidepressivi | non farmaci antidepressivi | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ⁴ | studi randomizzati | non importante ⁿ | non importante | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 1.5/22 (6,8%) ^o | 0.5/15 (3,3%) ^o | RR 2.05 (0,09 a 46,91) | 3 più per 100 (da 3 meno a 100 più) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Eventi avversi (follow up: 12 settimane; valutato con: almeno un evento avverso riportati per paziente)

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-----------------|---------|
| 4 ^{2,3,4} 5 | studi randomizzati | non importante ⁿ | non importante | grave ^b | molto grave ^c | nessuno | Nello studio <i>University of North Carolina</i> (2008), 4/6 adulti hanno manifestato un evento avverso nel braccio di citalopram verso 2/6 nel braccio di placebo. Gli eventi avversi includevano apatia, sedazione, flatulenza, diminuzione dell'interesse sessuale, labbra secche e disturbi dell'apparato gastrintestinale superiore. Nello studio di Hollander (2001) viene riportato che, in media, 1,4 adulti nel braccio di fluoxetina hanno avuto almeno un evento avverso e 0,6 nel braccio di placebo. Lo studio di McDougle (1996) dichiara che la fluvoxamina è stata ben tollerata e i principali eventi avversi sono stati: nausea e sedazione. Nello studio di Remington (2001), nel braccio di clomipramina, 12 partecipanti hanno avuto eventi avversi (tra cui stanchezza, tremori, tachicardia, nausea e vomito, aumento dell'appetito e insonnia), mentre, nel braccio di placebo, 7 partecipanti hanno avuto almeno un evento avverso (tra cui stanchezza, distonia e depressione). | | | | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|---|--|--|--|-----------------|---------|

Eventi avversi parossistici (follow up: 12 settimane; valutato con: Umore depresso o depressione)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------|
| 1 ⁴ | studi randomizzati | non importante ^p | non importante | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 2/22 (9,1%) | 1/15 (6,7%) | RR 1.36 (0,14 a 13,72) | 2 più per 1.00 (da 6 meno a 85 più) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------|

Disturbi del sonno (follow up: 12 settimane; valutato con: Insomnia)

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Valutazione della qualità delle prove | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|----------------|----------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------------|------------|
| | | Rischi o di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antidepressivi | non farmaci antidepressivi | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ^a | studi randomizzati | non importante ^b | non importante | grave ^b | molto grave ^g | nessuno | 3/22 (13,6%) | 2/15 (13,3%) | RR 1.02 (0,19 a 5,40) | 0 meno per 100 (da 11 meno a 59 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Drop-out (follow up: 12 settimane; valutato con: Numero di partecipanti usciti dallo studio)

| | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--|--|------------|---------|
| 1 ^a | studi randomizzati | non importante ^b | non importante | non importante | molto grave ^g | nessuno | 4 partecipanti su 48 usciti dallo studio dopo la randomizzazione | | ⊕⊕○○ BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--|--|------------|---------|

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Gli autori dichiarano che gli studi sono randomizzati ma non viene riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della lista di randomizzazione.
- È stata abbassata la fiducia delle prove a causa di un *follow up* non consistente con la pratica clinica.
- È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria degli studi.
- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove per *reporting* selettiva dei risultati. Gli autori riportano solo il valore del test statistico. Inoltre, gli autori dichiarano che lo studio è randomizzato ma non viene riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.
- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto è stato trovato un 71% di eterogeneità tra gli studi inclusi (due studi pubblicati e uno non pubblicato). Nello studio di Nct (2008) è stata utilizzata la CY-BOCS e i risultati sono stati presentati come punteggio globale, senza separare tra ossessione e compulsione. Nello studio di Buchsbaum (2001), viene usata la versione integrale per adulti dello strumento ma lo studio riporta solo i dati di *p-value* per sintomi ossessivi (*p*=0,03) che indica un miglioramento dei sintomi a favore del braccio con fluoxetina. Nello

studio di Hollander (2012), viene utilizzata la YB-BOCS solo per i sintomi compulsivi, mentre McDougle (1996) ha utilizzato una YB-BOCS modificata.

- f) Gli autori dichiarano che lo studio sia randomizzato ma non viene riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della sequenza di *random*.
- g) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dello studio.
- h) Gli autori dichiarano che lo studio è randomizzato ma non riportato il metodo (Lavoro non pubblicato).
- i) Intervallo di confidenza ricavato da formule inverse. Lo studio presentava solo le medie ottenute nei due bracci e il *p-value* del confronto.
- j) Gli autori dei quattro studi dichiarano che gli studi siano randomizzati ma non viene specificato il metodo di generazione della sequenza di randomizzazione in 3 studi (University of North Carolina, 2008; McDougle 1996 e Buchsbaum 2001), mentre in tutti e quattro gli studi non è riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.
- k) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto è stato trovato un 73% di eterogeneità tra gli studi inclusi (due studi pubblicati e uno non pubblicato).
- l) In Buchsbaum (2001), tre persone su 6 hanno mostrato un miglioramento sulla scala CGI-I ma i dati non sono stati riportati separatamente per i due gruppi e non è stato possibile aggiungere nel calcolo il risultato di questo studio.
- m) I risultati sono riportati in termini di *Standardized mean difference* in quanto due studi riportavano dati dicotomici e uno, dati continui. Inoltre, per lo studio di Hollander (2012) sono stati riportati i dati della valutazione indipendente.
- n) Gli autori dichiarano che lo studio è randomizzato ma non riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della sequenza di randomizzazione.
- o) Per permettere il calcolo del rischio relativo è stato aggiunto uno 0,5 al numero di eventi sia nel braccio di intervento che nel braccio di controllo.
- p) Gli autori dichiarano che lo studio sia randomizzato ma non viene riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.

Bibliografia

1. Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):119-25. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002280>
2. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>

3. University of North Carolina. Functional MRI evaluation of the effect of citalopram in autism spectrum disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00609531. Updated October 8, 2012 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609531>
4. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):292-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10050764>
5. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>

Summary of Findings (SoF)

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | N° dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|--|---|---|---------------------------|--------------------------------|---|--|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare farmaci antidepressivi | | | | |
| Sintomi depressivi valutato con: <i>Hamilton Rating Scale for depression</i> (HAM-D) Scala da: 0 (no depressione) a >23 (depressione molto severa) <i>follow up</i> : intervallo 12 settimane a 16 settimane | La media sintomi depressivi era 0 Dei 6 pazienti il punteggio medio era 9 (lieve) SD 7 | MD 3,83 maggiore (3,76 inferiore a 11.42 maggiore) | - | 6 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | I risultati indicano il miglioramento dei sintomi depressivi nel gruppo sottoposto all'intervento rispetto al controllo. Miglioramento non statisticamente significativo. Non c'è qualità delle prove. |
| Sintomi ossessivi valutato con: differenza delle medie tra antidepressivi e placebo al post-test per CY-BOBCS o YB-BOCS o YB-BOCS (sottoscali per sintomi compulsivi) Scala da: 0 a 40 <i>follow up</i> : 12 settimane | La media sintomi ossessivi era 0 SD | MD 2,2 inferiore (7,07 inferiore a 2,67 maggiore) | - | 111 (4 RCT) ^{1,2,3,4} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,d,e} | I risultati indicano una riduzione dei sintomi ossessivi nel gruppo sottoposto all'intervento rispetto al controllo, statisticamente significativo. Non c'è qualità delle prove. |
| Sintomi ansiosi valutato con: <i>Hamilton Rating Scale for Anxiety</i> Scala da: 0 (no disturbo d'ansia) a 56 (disturbo d'ansia molto severo) <i>follow up</i> : 16 settimane | La media sintomi ansiosi era 0 | MD 4,5 maggiore (2,38 inferiore a 11,38 maggiore) | - | 12 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,f,g} | I risultati indicano un miglioramento nei sintomi ansiosi nel gruppo sottoposto all'intervento rispetto al controllo, ma la differenza tra le medie non significativa. Non c'è qualità delle prove. |
| Qualità di vita per PCASD - non riportato | - | - | - | - | - | - |

| Eredi | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---|--|----------------------------------|---|--|--|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare farmaci antidepressivi | | | | |
| Sintomi core valutato con: <i>Repetitive Behaviors Scale – Revised</i> (RBS-R) (valori più bassi indicano condizioni migliori: media braccio placebo 25,2) Scala da: 1 a 100 follow up: 4 settimane | La media sintomi core era 0 | MD 6,7 inferiore (30,55 inferiore a 17,55 maggiore) ^h | ^{j,h} | 12 (1 RCT) ³ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,f,i} | Di risultati indicano una riduzione dei sintomi nucleari dell'autismo nel gruppo sottoposto all'intervento rispetto al controllo ma la differenza tra le medie non significativa. Non c'è qualità delle prove. |
| Funzionamento generale valutato con: <i>Clinical Global Impression Improvement</i> (CGI-I) Scala da: 0 a 100 follow up: intervallo 12 settimane a 16 settimane | La media funzionamento generale era 0 SD | SMD 1,02 SD maggiore (0,4 inferiore a 2,44 maggiore) ^{j,k} | ^{j,k} | 74 (4 RCT) ^{1,2,3,4} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,f,l,m} | I risultati indicano un miglioramento del funzionamento generale nel gruppo sottoposto all'intervento rispetto al controllo ma il risultato non è statisticamente significativo. Non c'è qualità delle prove. |
| Sintomi psicotici - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Comportamenti problema valutato con: <i>Ritvo-Freeman real-life rating scale</i> follow up: 12 settimane | In generale, la fluvoxamina è apparsa superiore in termini di miglioramento dei sintomi comportamentali rispetto a placebo. Si sono evidenziate differenze statisticamente significative nella sottoscala 5 (uso del linguaggio), ma non nelle altre. | - | 30 (1 RCT) ⁴ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,e,f} | Non riporta il dato numerico ma lo studio menziona i risultati significativi sul linguaggio. | |
| Suicidio valutato con: Progettazione del suicidio (HAM-D scale) follow up: 12 settimane | Popolazione in studio 3 per 100 ⁿ | 7 per 100 (0 a 100) ⁿ | RR 2,05 (0,09 a 46,91) | 37 (1 RCT) ^{4,n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,f,o} | Incertezza sul possibile aumento dei suicidi. La fiducia nelle prove è molto bassa. |
| Disturbi del sonno valutato con: Insomnia follow up: 12 settimane | Popolazione in studio 13 per 100 | 14 per 100 (3 a 72) | RR 1,02 (0,19 a 5,40) | 37 (1 RCT) ⁴ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,f,p} | Incertezza sul possibile aumento dei |

| Eredi | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---|--|----------------------------|---|---|--|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare farmaci antidepressivi | | | | |
| | | | | | | disturbi del sonno. La fiducia nelle prove è molto bassa. |
| Eventi avversi valutato con: almeno un evento avverso riportato per paziente follow up: 12 settimane | Nello studio della <i>University of North Carolina</i> (2008), 4/6 adulti hanno manifestato un evento avverso nel braccio di citalopram verso 2/6 nel braccio di placebo. Gli eventi avversi includevano apatia, sedazione, flatulenza, diminuzione dell'interesse sessuale, labbra secche e disturbi dell'apparato gastrointestinale superiore. Nello studio di Hollander (2001), viene riportato che, in media, 1,4 adulti nel braccio di fluoxetina hanno avuto almeno un evento avverso e 0,6 nel braccio del placebo. Lo studio di McDougle (1996) dichiara che la fluvoxamina è stata ben tollerata e i principali eventi avversi sono stati: nausea e sedazione. Nello studio di Remington (2001), nel braccio di clomipramina, 12 partecipanti hanno avuto eventi avversi (tra cui stanchezza, tremori, tachicardia, nausea e vomito, aumento dell'appetito e insomnia), mentre nel braccio del placebo 7 partecipanti hanno avuto almeno un evento avverso (tra cui stanchezza, distonia e depressione). | - | (4 RCT) ^{2,3,4,5} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | Incetezza sul possibile aumento degli eventi avversi. La fiducia nelle prove è molto bassa. | |
| Drop-out valutato con: Numero di partecipanti usciti dallo studio follow up: 12 settimane | 4 su 48 individui sono usciti dallo studio dopo la randomizzazione | - | (1 RCT) ⁴ | ⊕⊕○○ BASSA ^{f,p} | Incetezza sul tasso di abbandono degli studi per cause legate al trattamento. La fiducia nelle prove è molto bassa. | |

Spiegazioni

- È stata abbassata la fiducia delle prove a causa di un *follow up* non consistente con la pratica clinica.
- È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria degli studi.
- Gli autori dichiarano che gli studi sono randomizzati ma non viene riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della lista di randomizzazione.
- È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto è stato trovato un 71% di eterogeneità tra gli studi inclusi (due studi pubblicati e uno non pubblicato). Nello studio della *University of North Carolina* (2008) è stato utilizzato la CY-BOCS e i risultati sono stati presentati come punteggio globale, senza separare tra

ossessioni e compulsioni. Nello studio di Buchsbaum (2001), viene usata la versione integrale per adulti dello strumento ma lo studio riporta solo i dati di *p-value* per sintomi ossessivi ($p=0,03$) che indica un miglioramento dei sintomi a favore del braccio con fluoxetina. Nello studio di Hollander (2012), viene utilizzata la YB-BOCS solo per i sintomi compulsivi, mentre McDougle (1996) ha utilizzato una YB-BOCS modificata.

- e) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove per *reporting* selettivo dei risultati. Gli autori riportano solo il valore del test statistico. Inoltre, gli autori dichiarano che lo studio sia randomizzato ma non viene riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.
- f) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove, data la scarsa numerosità campionaria dello studio.
- g) Gli autori dichiarano che lo studio sia randomizzato ma non viene riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della sequenza di *random*.
- h) Intervallo di confidenza ricavato da formule inverse. Lo studio presentava solo le medie ottenute nei due bracci e il *p-value* del confronto.
- i) Gli autori dichiarano che lo studio è randomizzato ma non riportato il metodo (Lavoro non pubblicato).
- j) In Bauchsbaum (2001), 3 persone su 6 hanno mostrato un miglioramento sulla scala CGI-I, ma i dati non sono stati riportati separatamente per i due gruppi e non è stato possibile aggiungere nel calcolo il risultato di questo studio.
- k) I risultati sono riportati in termini di *Standardized mean difference* in quanto due studi riportavano dati dicotomici e uno, dati continui. Inoltre, per lo studio di Hollander (2012), sono stati riportati i dati della valutazione indipendente.
- l) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto è stato trovato un 73% di eterogeneità tra gli studi inclusi (due studi pubblicati e uno non pubblicato).
- m) Gli autori dei quattro studi dichiarano che gli studi siano randomizzati ma non viene specificato il metodo di generazione della sequenza di randomizzazione in 3 studi (Nct 2008; McDougle 1996 e Bauchsbaum 2001), mentre in tutti e quattro gli studi non è riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.
- n) Per permettere il calcolo del rischio relativo è stato aggiunto uno 0,5 al numero di eventi sia nel braccio di intervento che nel braccio di controllo.
- o) Gli autori dichiarano che lo studio è randomizzato ma non riportato il metodo per la generazione e il nascondimento della sequenza di randomizzazione.
- p) Gli autori dichiarano che lo studio sia randomizzato ma non viene riportato il metodo per il nascondimento della sequenza di *random*.

Bibliografia

1. Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4(2):119-25. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002280>
2. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):633-41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>
3. Nct, 2012. University of North Carolina. Functional MRI evaluation of the effect of citalopram in autism spectrum disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00609531. Updated October 8, 2012 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609531>
4. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):292-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10050764>
5. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>

Tabella 4: Utilizzo degli antidepressivi

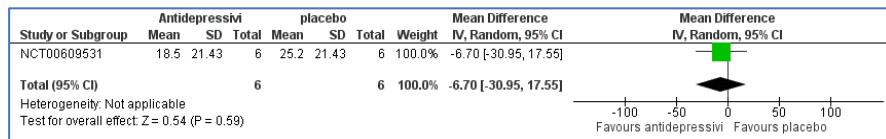
| Autore, anno | Paese (regione) | N° partecipanti | Rango di età | Uso antidepressivi (n, %) | Tipo di antidepressivo (n, %) |
|---------------|------------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|--|
| Aman 1995 | Stati Uniti (North Carolina) | 838 | 1 a 82 anni | n = 51, 6,1% | clomipramina (n = 19) imipramina (n = 8) fluoxetina (n = 8) |
| Aman 2003 | Stati Uniti (Ohio) | 414 | 2 a 46 anni | n = 77, 21,6% | fluoxetina (n = 36, 8,6%) sertralina (n = 16, 3,8%) fluvoxamina (n = 11, 2,6%) |
| Buck 2014 | Stati Uniti | 129 | 3 a 25 anni | n = 46, 35,7% | NR |
| Esbensen 2009 | Stati Uniti | 121 | 20 a 48 anni | n = 53, 44% | ssri (n = 47, 39%) |

| | | | | | |
|---------------------|--|------|-----------------|----------------|---|
| Goin-Kochel 2007 | Stati Uniti, Inghilterra, Irlanda, Canada, Australia, Nuova Zelanda, altro | 479 | 1,7 a 21,9 anni | n = 34, 11,9% | NR |
| Green 2006* | Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Filippine, Afghanistan, Albania, Algeria, Danimarca, Egitto, Islanda, India, Israele, Malesia, Sudafrica, Regno Unito | 552 | 0 a 21 anni | n = 70, 12,7% | fluoxetina (prozac) (n = 27, 4,9%) sertralina (zoloft) (n = 26, 3,9%) paroxetina (paxil) (n = 15, 2,8%) imipramina cloridrato (tofranil) (n = 1, 0,2%) |
| Khanna 2013 | Stati Uniti | 170 | 22 a 64 anni | n = 43, 25,88% | NR |
| Lake 2014 | Canada | 363 | 12 a 30 anni | n = 93, 25,6% | NR |
| Langworthy-Lam 2002 | Stati Uniti (North Carolina) | 1538 | 3 a 56 anni | n = 333, 21,7% | fluoxetina (n = 102, 30,6%) sertralina (n = 51, 15,3%) paroxetina (n = 49, 14,7%) |
| Mandell 2008 | Stati Uniti | 4804 | 18 a 21 anni | n = 1874, 39% | NR |
| Murray 2014 | Regno Unito | 5651 | 0 a 24 anni | n = 350, 9% | NR |
| Oswald 2007 | Stati Uniti | 2390 | 0 a 20 anni | n = 768, 32,1% | NR |
| Witwer 2005 | Stati Uniti | 353 | 2 a 21 anni | n = 76, 21,2% | - sertralina cloridrato (n = 30) - paroxetina cloridrato (n = 13) - citalopram (n = 10) - fluoxetina (n = 10) |

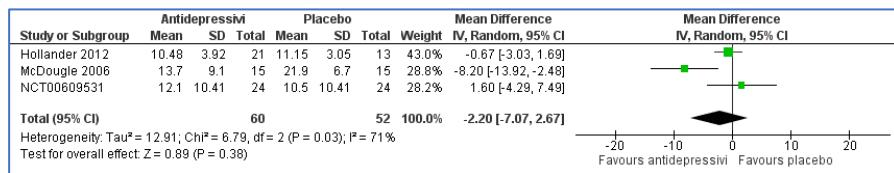
*I rispondenti al sondaggio sono i genitori di bambini con autismo

FOREST PLOT

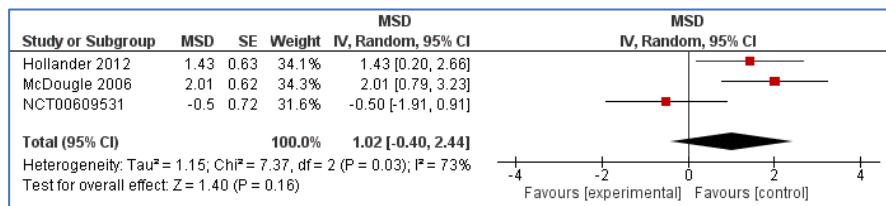
Sintomi core



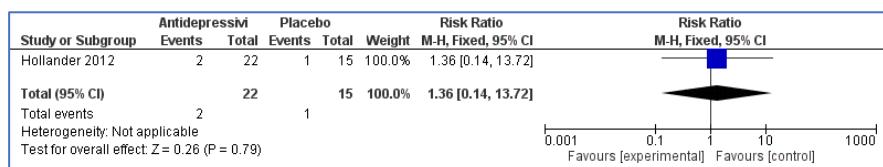
Sintomi ossessivi



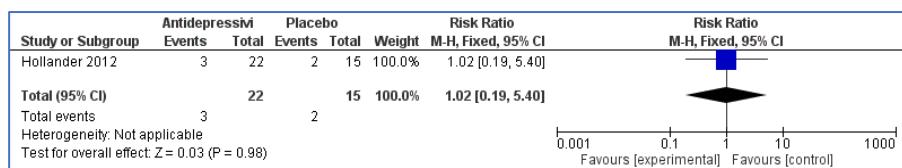
Funzionamento generale



Eventi avversi parossistici



Disturbi del sonno



Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi dei confronti della Linea Guida, 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*. La raccomandazione prodotta dal *Panel* è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli *Stakeholder* al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare, valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli *Stakeholder* sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). Si fa presente che questa domanda al momento della consultazione di questo quesito non era stata formulata nel questionario a disposizione degli *Stakeholder*.

Dei 123 *Stakeholder* abilitati, 34 (27,6%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 17 *Stakeholder* (50,0%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni.

Dei 17 *Stakeholder* che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (17,6%), 5 associazioni di pazienti e familiari/*caregiver* e rappresentanti dei cittadini (29,4 %), 8 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) (47,1), 1 è un istituto di

ricerca pubblico o privato (5,9 %). Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo degli antidepressivi

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di procedure per la valutazione standardizzata delle preferenze

| | Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|---|-------------------------------------|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,4 |
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,6 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | NA |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|-----------|--|---|---|
| 1 | Associazione Dalia Onlus Riabilitazione | - | |
| 2 | Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) | - | |
| 3 | Associazione Spazio Asperger ONLUS | - | |
| 4 | Associazione PER LORO ONLUS | Il termine di Linee Guida di buone qualità, inserite nella raccomandazione è, a nostro avviso, troppo generico. Andrebbe indicato in modo più preciso la linea guida a cui far riferimento. | Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il Panel fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. Il Panel indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. Le Linee Guida Internazionali vengono selezionate dal CNEC attraverso un processo di riconoscimento 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 . |
| 5 | Società Psicoanalitica Italiana | Come psicoanalisti (psichiatri, neuropsichiatri infantili e | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | | <p>psicologi clinici) sappiamo che ogni paziente è unico. Due individui con lo stesso disturbo, sia esso somatico o mentale, non avranno mai le stesse necessità di trattamento o risposte agli interventi terapeutici. È quindi cruciale la Diagnosi Differenziale (fondamentale in medicina) perché essa consente di valutare la comorbilità e quale patologia sia prevalente e/o intervenuta prima.</p> | <p>personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | - | |
| 7 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e psicomotricità dell'Età evolutiva (AITNE) | - | |
| 8 | Associazione Italiana per la Ricerca e l'Intervento nella Psicopatologia dell'Apprendimento (AIRIPA) | <p>Diversi studi mostrano la possibile efficacia della terapia cognitivo-comportamentale e di interventi basati sulla <i>mindfulness</i> nel ridurre sintomi di ansia e depressione in adulti con ASD. Ad esempio:</p> <p>Speck A.A. et al. (2013), <i>Mindfulness-based therapy in adults with an autism spectrum disorder: A randomized controlled trial</i>, <i>Research in Developmental Disabilities</i>, 34, 1, 246-253.</p> <p>Sizoo B.B. & Kooper E. (2017) Cognitive behavioural therapy and mindfulness based stress reduction may be equally effective in reducing anxiety and depression in adults with autism spectrum disorders, <i>Research in Developmental Disabilities</i>, 64, 47-55.</p> | <p>Esiste un quesito specifico relativo agli interventi clinici ed educativi che prendono in considerazione anche gli interventi psicoterapici per le co-occorrenze citate.</p> |
| 9 | Centro Per L'Autismo dell'Associazione Per L'Autismo Enrico Micheli Onlus | <p>Sarebbe davvero importante poter differenziare le persone autistiche con DI e quelle senza DI in studi che si focalizzano sulla co-occorrenza degli aspetti depressivi. La scarsità degli studi e la loro bassa qualità è davvero impressionante.</p> | <p>Commento su cui il <i>Panel</i> concorda e segnala di aver integrato ulteriormente la sezione di priorità della ricerca.</p> |

| | | | |
|-----------|-----------------------------------|---|--|
| 10 | Integramente | | |
| 11 | Associazione House Hospital onlus | | |
| 12 | ANGSA Onlus | <p>Per quanto riguarda le persone con autismo a basso funzionamento, nella pratica gli antidepressivi danno in alcuni casi gravi effetti indesiderati (aumento dell'agitazione e dell'insomnia).</p> <p>In pratica li abbiamo visti prescrivere spesso per il disturbo ossessivo compulsivo che si confonde molto con la ripetitività che fa parte dei sintomi core dell'autismo.</p> <p>Abbiamo visto, in alcuni casi, gravi effetti paradossi e comunque indesiderati. Per la depressione il problema a monte per il basso funzionamento è la diagnosi in persone che non sanno comunicare il proprio vissuto.</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |
| 13 | Anffas Onlus | <p>L'uso degli antidepressivi <i>off label</i> è considerato poco attendibile dalla letteratura, per cui in caso di ASD è utile attenersi alla prescrizione di farmaci antidepressivi solo in condizioni di co-occorenza con disturbi per i quali esistono solide evidenze di efficacia di trattamento con antidepressivi stessi. Si raccomanda l'uso di linee prescrittive <i>evidence-based</i>.</p> <p>Sul piano clinico, l'uso di antidepressivi in adulti con ASD in co-occorenza con comportamenti problema potrebbe essere efficace: - quando il comportamento è la modalità comunicativa con cui si manifesta l'episodio depressivo in una persona con problematiche di comunicazione - quando il comportamento problema, opportunamente indagato con l'analisi funzionale, evidenzia un antecedente depressivo a livello della risposta emotionale correlata al filtro sensoriale e cognitivo e alle</p> | <p>Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendersse commentare parti del testo della presente raccomandazione.</p> <p>Manca un riferimento bibliografico completo da cui il <i>Panel</i> può fornire commenti.</p> |

| | | | |
|-----------|--|---|---|
| | | motivazioni operazionali della persona. Da segnalare lo studio randomizzato sull'impiego di venlafaxina per aggressività in ASD. | |
| 14 | DIRimè Italia DIR e integrazione di modelli evolutivi APS | - | |
| 15 | L'Aliante OdV | Per le persone con autismo a basso funzionamento, gli antidepressivi danno effetti indesiderati o effetti - paradosso in molti casi. | Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendersse commentare parti del testo della presente raccomandazione. |
| 16 | Gruppo Asperger APS | Purtroppo la diagnosi di co-occorrenza di disturbi psichiatrici in questa popolazione presenta spesso difficoltà; nel caso si avesse una diagnosi sbagliata di co-occorrenza, farebbe cadere fuori per sbaglio da questa raccomandazione e non è chiaro se esiste e dove reperire l'eventuale altra linea guida, per questo non è del tutto comprensibile e l'adesione è incerta. | Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con diagnosi presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate). Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il <i>Panel</i> fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. Le Linee Guida Internazionali vengono selezionate dal CNEC attraverso un processo di riconoscimento 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 |
| 17 | Coordinamento toscano delle associazioni per la salute mentale (CTSAM) | L'uso di antidepressivi non aiuta la soluzione dei problemi di questi soggetti, anzi ha la tendenza di aumentarne le | La raccomandazione in oggetto si esprime a favore del confronto e non dell'intervento. |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>difficoltà. Direi quindi di non usarli e di rivolgersi a trattamenti capaci di migliorare le relazioni sociali di questi soggetti.</p> | <p>Il <i>Panel</i> segnala nell'incipit della sezione farmacologica è stata inserita la seguente nota: "Il <i>Panel</i> della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi clinici ed educativi. L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in PcASD adulto dovrebbe essere preceduto da un'appropriata implementazione degli interventi clinici ed educativi, i quali dovrebbero essere considerati anche durante il trattamento farmacologico".</p> |
|--|---|---|

Revisione esterna indipendente

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”.

Qui mettere se c'è stato qualche aspetto particolare della revisione sennò togliere.

Formulazione finale della raccomandazione

L'analisi dei dati sui giudizi espressi dagli *Stakeholder* che hanno partecipato alla consultazione pubblica sulle raccomandazioni formulate dal *Panel* di esperti della Lg sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, sono state accolte dai membri del *Panel* e sono state elaborate dai *content expert* e l'intero gruppo di lavoro. I materiali presentati in sede di revisione hanno tenuto conto di quei commenti, ritenuti dai membri del *Panel*, validi e implementabili tuttavia non si evidenziano particolari aree di criticità relativamente alla chiarezza dell'intervento, alla possibilità di misurare l'applicazione della raccomandazione, alla valutazione della forza della raccomandazione e della qualità delle prove.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di **non utilizzare** farmaci antidepressivi in adulti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Nota: questa raccomandazione non si applica a adulti con comorbidità di disturbi indicati dalle schede tecniche autorizzative (es. disturbo depressivo maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi d'ansia, etc.) per i quali si rinvia a Linee Guida specifiche di buona qualità (si faccia riferimento alle Lg pubblicate su SNLG di ISS).

Bibliografia

1. Accardino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):937-52. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1154536>
2. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(5):527-34. <https://doi.org/10.1023/a:1025883612879>
3. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sraphare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(12):1672-81. doi: 10.1097/00004583-199512000-00018
4. Beherec L, Quilici G, Rosier A, Gerardin P, Campion D, Guillain O. [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *Encephale*. 2014;40(2):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>
5. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2013;35(2):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.015>
6. Bowker A, D'Angelo NM, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(10):1373-82. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1164-y>
7. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>
8. Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):119-25. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002280>
9. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(12):3063-71. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2170-2>
10. Carminati GG, Gerber F, Darbellay B, Kosel MM, Deriaz N, Chabert J, et al. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum

- disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:85-95. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.002>
11. Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Jul;31(4):739-45. doi: 10.1097/00004583-199207000-00024
 12. CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
 13. Deb S. Medication for behaviour problems associated with learning disabilities. *Psychiatry*. 2006;5(10):368-71. <https://doi.org/10.1053/j.mppsy.2006.07.006>
 14. Dinca O, Paul M, Spencer NJ. Systematic review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for behavioural problems associated with pervasive developmental disorders. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):521-32. <https://doi.org/10.1177/0269881105056541>
 15. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(11):1615-29. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.674110>
 16. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(2):130-46.
 17. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(9):1339-49. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0750-3>
 18. Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*. 2000;60(4):925-54. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060040-00006>
 19. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(7):493-9. <https://doi.org/10.1017/s0012162205000952>
 20. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard CG, et al. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine*. 2016;34(11):1335-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.008>
 21. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):441-7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820180039004>

22. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil.* 2006;27(1):70-84. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.12.002>
23. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(1-2):19-24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.00995.x>
24. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):292-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10050764>
25. Huffman GB. Fluvoxamine for the treatment of autistic disorders in adults. *Am Fam Physician;* 1997.
26. Humble MB, Uvnäs-Moberg K, Engström I, Bejerot S. Plasma oxytocin changes and anti-obsessive response during serotonin reuptake inhibitor treatment: a placebo controlled study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:344.
27. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):8-28. <https://doi.org/10.1111/acps.12644>
28. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *J Intellect Disabil Res.* 2013;57(2):161-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01563.x>
29. Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):407-14. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0311>
30. Kosches RJ. Use of fluoxetine for obsessive-compulsive behavior in adults with autism. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4):578. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.578a>
31. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep.* 2012;64(6):1291-304. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70927-1](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70927-1)
32. Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunsky Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(9):486-93. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0011>
33. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of

- North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12(4):311-21. <https://doi.org/10.1089/104454602762599853>
34. Li C, Bai Y, Jin C, Zhong F, Guo Q, Liu W. Efficacy and Safety of Fluoxetine in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Am J Ther.* 2020;27(3):e312-e5. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000978>
 35. Liang SC, Sun CK, Fan HY, Chung W, Tzang RF, Hung KC, et al. Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2022;47(4):E299-E310. <https://doi.org/10.1503/jpn.210191>
 36. Livingstone N, Macdonald G, Williams K, Caldwell DM, Baker LB, Hazell P. Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011769>
 37. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2008;121(3):e441-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>
 38. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(11):1001-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830110037005>
 39. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(6):1011-21. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3140-7>
 40. Nct, 2001. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Study of Fluoxetine in Adults With Autistic Disorder. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00027404. Updated March 25, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/nct00027404>
 41. Nct, 2008. University of North Carolina, Chapel Hill. Functional MRI Evaluation of the Effect of Citalopram in Autism Spectrum Disorders. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00609531. Updated October 8, 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609531>
 42. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(3):348-55. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.17303>
 43. Owley T. The pharmacological treatment of autistic spectrum disorders. *CNS Spectr.* 2002;7(9):663-9. <https://doi.org/10.1017/s109285290002215x>

44. Posey DJ, Erickson CA, Stigler KA, McDougle CJ. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in autism and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(1-2):181-6. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.181>
45. Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. *Am Fam Physician.* 2006;73(12):2175-83.
46. Reddiough 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. doi: 10.1001/jama.2019.14685.
47. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
48. Sawyer A, Lake JK, Lunsky Y, Liu S-K, Desarkar P. Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2014;8(7):803-13. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.021>
49. Soorya L, Kiarashi J, Hollander E. Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008 Oct;17(4):753-71, viii. doi: 10.1016/j.chc.2008.06.003
50. Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):CD005653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005653.pub2>
51. STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6
52. Thomson A, Maltezos S, Paliokosta E, Xenitidis K. Risperidone for attention-deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD007011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007011.pub2>
53. Treister R, Trudeau JJ, Van Inwegen R, Jones JK, Katz NP. Development and feasibility of the misuse, abuse, and diversion drug event reporting system (MADDERS®). *Am J Addict.* 2016;25(8):641-51. <https://doi.org/10.1111/ajad.12459>

54. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Deutsch SI. A trial of d-cycloserine to treat the social deficit in older adolescents and young adults with autism spectrum disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(2):133-8. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13070155>
55. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Herndon A, Deutsch SI. A trial of D-cycloserine to treat stereotypies in older adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(3):69-72. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000033>
56. Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE, et al. A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(12):3215-29. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2184-9>
57. WHO 2022. World Health Organization. Autism spectrum disorders. 2022. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. last visited 23/10/22
58. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD004677. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004677.pub3>
59. Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, et al. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(9):3051-60. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3562-5>
60. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):671-81. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.671>

FARMACI ANTIEPILETTICI/STABILIZZATORI

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore?

Protocollo revisione sistematica

Popolazione:

Adulti con ASD che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Intervento:

Farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore

Confronto:

No farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore

Esiti (*outcomes*):

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal *Panel* della Linee Guida di grande rilevanza per adulti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di Linee Guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati:

- Disturbi epilettici;
- Disturbi dell'umore;
- Comportamenti problema;
- Qualità della vita;
- Funzionamento generale;

- Sintomi depressivi;
- Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso);
- Eventi avversi: cefalea;
- Eventi avversi: aumento di peso;
- Eventi avversi: nausea;
- Eventi avversi: sonnolenza;
- Eventi avversi: sedazione;
- Eventi avversi: capogiro;
- Suicidio;
- Mortalità;
- *Drop-out*;
- Disturbi del sonno;
- Sintomi secondari: irritabilità;
- Sintomi secondari: stereotipie;
- Sintomi secondari: iperattività/non collaborazione;
- Sintomi secondari: stereotipie, frequenza;
- Sintomi secondari: stereotipie, severità;

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli antiepilettici con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che assegnano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi *open-label*. Sono, invece, stati considerati gli esiti di sicurezza di una revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici in pazienti con comportamenti ricorrenti di aggressività ma senza diagnosi di disturbi dello spettro autistico.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulla popolazione ASD consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche data fino al 26 settembre 2022, senza limitazione di lingua.

Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti

Pubmed 26/09/2022

#81 Search #68 OR #79

#79 Search #77 NOT child*

#77 Search #74 NOT #75 NOT pregnan*

#76 Search #74 NOT #75

#75 Search Rat OR rats

#74 Search (((autism[Title/Abstract] OR Pdd[Title/Abstract] OR "PDD NOS"[Title/Abstract] OR ASD[Title/Abstract] AND autism*[Title/Abstract] OR "Kanner syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner syndromes"[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR "Pervasive development "[Title/Abstract] OR "Pervasive developmental"[Title/Abstract])) AND (Valproate [Title/Abstract] OR Carbamazepine [Title/Abstract] OR Oxcarbazepine [Title/Abstract] OR Lamotrigine [Title/Abstract] OR Topiramate [Title/Abstract] OR Riluzole [Title/Abstract] OR Zonisamide [Title/Abstract] OR Gabapentin [Title/Abstract] OR Pregabalin [Title/Abstract] OR Levetiracetam [Title/Abstract]))) AND adult*

#68 Search #64 NOT #67 Filters: Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years

#67 Search "Pregnancy"[Mesh] Filters: Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years

#64 Search ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) AND ("Valproic Acid"[Mesh] OR "Carbamazepine"[Mesh:NoExp] OR "Oxcarbazepine"[Mesh] OR "Lamotrigine"[Mesh] OR "Topiramate"[Mesh] OR "Riluzole"[Mesh] OR "Zonisamide"[Mesh] OR

"Gabapentin"[Mesh] OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Levetiracetam"[Mesh]) Filters: Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years

Embase 26/09/2022

#31 #27 AND #30
#30 [embase]/lim NOT [medline]/lim
#29 #27 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
#28 #27 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
#27 #25 NOT #26
#26 child* OR pregnan* OR rat* OR mouse OR mice
#25 #23 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND
#25 'human'/de
#24 #23 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim)
#23 #11 AND #22
#22 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#21 'levetiracetam'/exp OR 'levetiracetam'
#20 'pregabalin'/exp OR 'pregabalin'
#19 'gabapentin'/exp OR 'gabapentin'
#18 'zonisamide'/exp OR 'zonisamide'
#17 'riluzole'/exp OR 'riluzole'
#16 'topiramate'/exp OR 'topiramate'
#15 'oxcarbazepine'/exp OR 'oxcarbazepine'
#14 'lamotrigine'/exp OR 'lamotrigine'
#13 'carbamazepine'/exp OR 'carbamazepine'
#12 'valproic acid'/exp OR 'valproic acid'
#11 #6 OR #10
#10 #7 OR #8 OR #9
#9 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp
#8 'asperger syndrome'/exp
#7 'autism'/de
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#5 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab
#4 asperger*:ti,ab

#3 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab
#2 (pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab
#1 autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Cochrane Library 26/09/2022

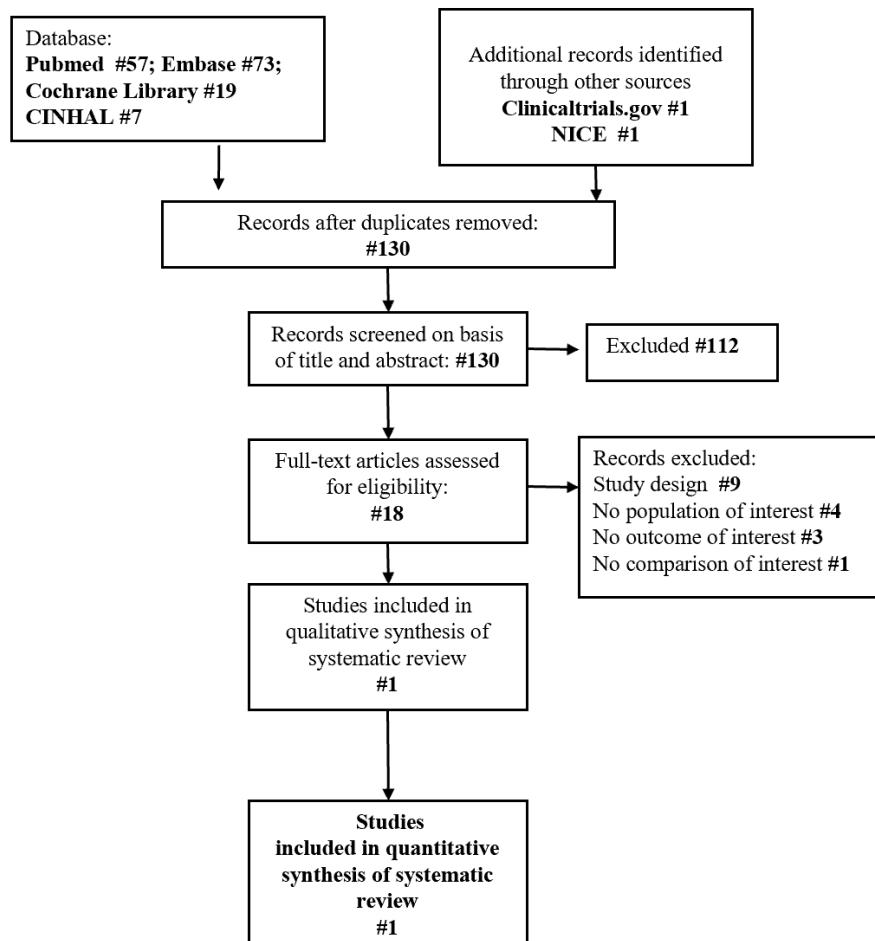
#1MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees
#2autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab
#3(pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab
#4'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab
#5asperger*:ti,ab
#6'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab
#7#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8Valproate:ti,ab OR Carbamazepine:ti,ab OR Oxcarbazepine:ti,ab OR Lamotrigine:ti,ab
#9Topiramate:ti,ab OR Riluzole:ti,ab OR Zonisamide:ti,ab OR Gabapentin:ti,ab OR
Pregabalin:ti,ab
#10Levetiracetam:ti,ab
#11#8 OR #9 OR #10
#12#7 AND #11
#13adult*
#14#12 AND #13

CINAL 26/09/2022

"Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) AND ("Valproic Acid"[Mesh] OR
"Carbamazepine"[Mesh:NoExp] OR "Oxcarbazepine"[Mesh] OR "Lamotrigine"[Mesh] OR
"Topiramate"[Mesh] OR "Riluzole"[Mesh] OR "Zonisamide"[Mesh] OR "Gabapentin"[Mesh]
OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Levetiracetam"[Mesh]) Filters: Adult: 19-44 years; Aged: 65+
years
SITI WEB
ClinicalTrials .gov #1
NICE #1

Processo di selezione degli studi e risultati

PRISMA flow-chart: Revisioni sistematiche e studi randomizzati controllati



Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD;

- Intervento: farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore;
- Confronto: non farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore;
- *Outcome*: Disturbi Epilettici; Disturbi dell'umore; Comportamenti problema; Qualità della vita; Funzionamento generale; Sintomi depressivi; Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Eventi avversi cefalea; Eventi avversi aumento di peso; Eventi avversi nausea; Eventi avversi sonnolenza; Eventi avversi sedazione; Eventi avversi capogiro; Suicidio; Mortalità; *Drop-out*; Disturbi del sonno; Sintomi secondari - irritabilità; Sintomi secondari - stereotipie; Sintomi secondari - iperattività/non collaborazione; Sintomi secondari - stereotipie frequenza; Sintomi secondari - stereotipie severità;
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato

Tabella studi esclusi valutazione per efficacia e sicurezza

| Referenza | Motivo di esclusione |
|--|--------------------------|
| Leonard HL. Oxcarbazepine (Trileptal) treatment for autism and disruptive behaviors. Brown University Child & Adolescent Psychopharmacology Update; 2007. | Disegno di studio errato |
| Ajram L, Horder J., Mendez M.A.,Brennan L.,Galanopoulos A.,Zinkstok J.,Lythgoe D.,Williams S.,Murphy D.,McAlonan G. Pharmacological modulation of excitatory/inhibitory balance in autism spectrum disorder. European neuropsychopharmacology; 2015. | Disegno di studio errato |
| Clinicaltrials.gov. Shifting Brain Excitation-Inhibition Balance in Autism Spectrum Disorder (cannabidiol). 2018. | Disegno di studio errato |
| Duggal H.S., Dutta S., Vinod S.K. Mood stabilizers in Asperger's syndrome. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry; 2001. | Disegno di studio errato |
| Guglielmo R, Iome L, Grandinetti P, Janiri L. Managing disruptive and compulsive behaviors in adult with autistic disorder with gabapentin. J Clin Psychopharmacol; 2013. | Disegno di studio errato |
| Kapetanovic, S. Oxcarbazepine in youths with autistic disorder and significant disruptive behaviors. American Journal of Psychiatry; 2007. | Disegno di studio errato |
| Schur R.R., Draisma L.W.R., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G.J.C., Joels M., Klompen D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. Hum Brain Mapp; 2016. | Disegno di studio errato |
| Masuda F., Miyazaki T., Nakajima S., Tsugawa S., Wada M., Tarumi R., Ogyu K., Croarkin P., Blumberger D., Daskalakis Z., Mimura M., Noda Y. A systematic review and meta-analysis on excitability and inhibitory imbalance of the motor cortex as indexed with TMS in autism spectrum disorder. Brain Stimulation; 2019. | Outcome errato |
| Pretzsch, C. M., Freyberg J., Voinescu B., Lythgoe D., Horder J., Mendez M.A., Wichers R., Ajram L., Ivin G., Heasman M., Edden R.E.E., Williams S., Murphy D., Daly E., McAlonan G. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology; 2019. | Outcome errato |
| Unwin, G. L., Deb, S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. Am J Ment Retard; Jan 2008. | Outcome errato |
| Frye, R. E. Clinical potential, safety, and tolerability of arbaclofen in the treatment of autism spectrum disorder. Drug Healthc Patient Saf; 2014. | Popolazione errata |
| 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. | Popolazione errata |
| Wink, L. K., Adams, R., Horn, P. S., Tessier, C. R., Bantel, A. P., Hong, M., Shaffer, R. C., Pedapati, E. V., Erickson, C. A. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord; Sep 2018. | Popolazione errata |
| Brondino N., Fusar-Poli L., Panisi C., Damiani S., Barale F., Politi P. Pharmacological Modulation of GABA Function in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Human Studies. J Autism Dev Disord; 2016. | Disegno di studio errato |

| | |
|---|--------------------------|
| Frye, R. E., et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. <i>Front Public Health</i> ; 2013. | Disegno di studio errato |
| Carminati, G. G., Gerber, F., Darbellay, B., Kosel, M. M., Deriaz, N., Chabert, J., Fathi, M., Bertschy, G., Ferrero, F., Carminati, F. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> ; Feb 4 2016. | Confronto errato |
| Limbu B, Deb S, Roy M, Lee R, Roy A, Taiwo O. Randomised controlled trials of mood stabilisers for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. <i>BJPsych open</i> . 2022;8(2):e52. | Popolazione errata |

Evidence to Decision Framework (EtD)

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antiepilettici/stabilizzatori? | |
|---|--|
| POPOLAZIONE: | Adulti con ASD |
| INTERVENTO: | Farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore |
| CONFRONTO: | No farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore |
| ESITI PRINCIPALI: | Disturbi epilettici; Disturbi dell'umore; Comportamenti problema; Qualità della vita; Funzionamento generale; Sintomi depressivi; Eventi avversi; Eventi avversi cefalea; Eventi avversi aumento di peso; Eventi avversi nausea; Evento avverso sonnolenza; Eventi avversi sedazione; Eventi avversi capogiro; Suicidio; Mortalità; <i>Drop-out</i> ; Disturbi del sonno; Sintomi secondari -irritabilità; Sintomi secondari -stereotipie; Sintomi secondari -iperattività/non collaborazione; Sintomi secondari - stereotipie frequenza; Sintomi secondari - stereotipie severità |
| SETTING: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Sistema Sanitario Nazionale |
| BACKGROUND: | LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO NEGLI ADULTI |
| CONFLITTI DI INTERESSE | La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata. Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi. Membri assenti: nessuno. |

| Problema | | |
|--|--|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì | Gli individui con ASD spesso presentano altre condizioni concomitanti, tra cui l'epilessia, la depressione, l'ansia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Posey <i>et al.</i> , 2008). Tali disturbi spesso impongono un | |

| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>carico emotivo ed economico significativo sia per le persone con questi disturbi e sia per le loro famiglie. Prendersi cura dei partecipanti nello spettro severo della condizione può essere impegnativo, specialmente laddove l'accesso ai servizi e al supporto è inadeguato (WHO, 2022).</p> | | | | | | | |
|--|---|---|---------|---------------------|---------------------------|--|---|---|
| Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">GIUDIZI</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">RICERCA DELLE PROVE</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Vari <input checked="" type="radio"/> Non lo so </td> <td style="padding: 10px;"> <p>Al termine del processo di selezione sono stati valutati in <i>full-text</i> 18 documenti di cui 17 sono stati esclusi: 7 studi non erano studi randomizzati controllati (RCT) (si trattava di <i>case report</i>, studi non controllati, protocolli) (Ajram <i>et al.</i>, 2015; Duggal, 2001; Guglielmo <i>et al.</i>, 2013; Kapetanovic, 2007; Leonard, 2007; Nct, 2018; Schür <i>et al.</i>, 2016); 3 non valutavano gli esiti di interesse (Masuda <i>et al.</i>, 2019; Pretzsch <i>et al.</i>, 2019; Unwin & Deb, 2008); 2 revisioni sistematiche (Frye, 2014; Limbu <i>et al.</i>, 2022) e 2 RCT (Hollander <i>et al.</i>, 2010; Wink <i>et al.</i>, 2018) consideravano una popolazione di adolescenti con ASD; 2 revisioni sistematiche (Brondino <i>et al.</i>, 2016; Frye <i>et al.</i>, 2013) descrivevano gli studi in modo narrativo e sono state pertanto utilizzate come ulteriore fonte di identificazione di studi potenzialmente ammissibili, anche se tutti gli RCTs considerati in queste revisioni erano stati effettuati su una popolazione diversa da quella di interesse (bambini e adolescenti con ASD); 1 RCT confrontava venlafaxina associata a terapia con antiepilettici verso placebo (Carminati <i>et al.</i>, 2016).</p> </td> <td style="padding: 10px;"> <p>I farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore possono essere utilizzati per il trattamento di disturbi epilettici o disturbi bipolari. Tuttavia questa raccomandazione non si riferisce a pazienti ASD che possono avere anche disturbi epilettici o disturbi bipolari e in cui possono essere indicati gli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore.</p> </td></tr> </tbody> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Vari <input checked="" type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati valutati in <i>full-text</i> 18 documenti di cui 17 sono stati esclusi: 7 studi non erano studi randomizzati controllati (RCT) (si trattava di <i>case report</i>, studi non controllati, protocolli) (Ajram <i>et al.</i>, 2015; Duggal, 2001; Guglielmo <i>et al.</i>, 2013; Kapetanovic, 2007; Leonard, 2007; Nct, 2018; Schür <i>et al.</i>, 2016); 3 non valutavano gli esiti di interesse (Masuda <i>et al.</i>, 2019; Pretzsch <i>et al.</i>, 2019; Unwin & Deb, 2008); 2 revisioni sistematiche (Frye, 2014; Limbu <i>et al.</i>, 2022) e 2 RCT (Hollander <i>et al.</i>, 2010; Wink <i>et al.</i>, 2018) consideravano una popolazione di adolescenti con ASD; 2 revisioni sistematiche (Brondino <i>et al.</i>, 2016; Frye <i>et al.</i>, 2013) descrivevano gli studi in modo narrativo e sono state pertanto utilizzate come ulteriore fonte di identificazione di studi potenzialmente ammissibili, anche se tutti gli RCTs considerati in queste revisioni erano stati effettuati su una popolazione diversa da quella di interesse (bambini e adolescenti con ASD); 1 RCT confrontava venlafaxina associata a terapia con antiepilettici verso placebo (Carminati <i>et al.</i>, 2016).</p> | <p>I farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore possono essere utilizzati per il trattamento di disturbi epilettici o disturbi bipolari. Tuttavia questa raccomandazione non si riferisce a pazienti ASD che possono avere anche disturbi epilettici o disturbi bipolari e in cui possono essere indicati gli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore.</p> |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Vari <input checked="" type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati valutati in <i>full-text</i> 18 documenti di cui 17 sono stati esclusi: 7 studi non erano studi randomizzati controllati (RCT) (si trattava di <i>case report</i>, studi non controllati, protocolli) (Ajram <i>et al.</i>, 2015; Duggal, 2001; Guglielmo <i>et al.</i>, 2013; Kapetanovic, 2007; Leonard, 2007; Nct, 2018; Schür <i>et al.</i>, 2016); 3 non valutavano gli esiti di interesse (Masuda <i>et al.</i>, 2019; Pretzsch <i>et al.</i>, 2019; Unwin & Deb, 2008); 2 revisioni sistematiche (Frye, 2014; Limbu <i>et al.</i>, 2022) e 2 RCT (Hollander <i>et al.</i>, 2010; Wink <i>et al.</i>, 2018) consideravano una popolazione di adolescenti con ASD; 2 revisioni sistematiche (Brondino <i>et al.</i>, 2016; Frye <i>et al.</i>, 2013) descrivevano gli studi in modo narrativo e sono state pertanto utilizzate come ulteriore fonte di identificazione di studi potenzialmente ammissibili, anche se tutti gli RCTs considerati in queste revisioni erano stati effettuati su una popolazione diversa da quella di interesse (bambini e adolescenti con ASD); 1 RCT confrontava venlafaxina associata a terapia con antiepilettici verso placebo (Carminati <i>et al.</i>, 2016).</p> | <p>I farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore possono essere utilizzati per il trattamento di disturbi epilettici o disturbi bipolari. Tuttavia questa raccomandazione non si riferisce a pazienti ASD che possono avere anche disturbi epilettici o disturbi bipolari e in cui possono essere indicati gli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore.</p> | | | | | | |

| | Pertanto, per gli esiti di beneficio non sono stati individuati studi utili | |
|--|---|---------------------------|
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Vari <input type="radio"/> Non lo so | <p>Al termine del processo di selezione sono stati valutati in <i>full-text</i> 18 documenti di cui 17 sono stati esclusi: 7 studi non erano studi randomizzati controllati (RCT) (si trattava di <i>case report</i>, studi non controllati, protocolli) (Ajram <i>et al.</i>, 2015; Duggal, 2001; Guglielmo <i>et al.</i>, 2013; Kapetanovic, 2007; Leonard, 2007; Nct, 2018; Schür <i>et al.</i>, 2016);, 3 non valutavano gli esiti di interesse (Masuda <i>et al.</i>, 2019; Pretzsch <i>et al.</i>, 2019; Unwin & Deb, 2008);, 2 revisioni sistematiche (Frye, 2014; Limbu <i>et al.</i>, 2022) e 2 RCT (Hollander <i>et al.</i>, 2010; Wink <i>et al.</i>, 2018) consideravano una popolazione di adolescenti con ASD; 2 revisioni sistematiche (Brondino <i>et al.</i>, 2016; Frye <i>et al.</i>, 2013) descrivevano gli studi in modo narrativo e sono state pertanto utilizzate come ulteriore fonte di identificazione di studi potenzialmente ammissibili, anche se tutti gli RCTs considerati in queste revisioni erano stati effettuati su una popolazione diversa da quella di interesse (bambini e adolescenti con ASD); 1 RCT confrontava venlafaxina associata a terapia con antiepilettici verso placebo (Carminati <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Pertanto, per gli esiti indesiderabili, non sono stati individuati studi utili.</p> <p>Non avendo trovato prove di tale ricerca, è stata eseguita una ricerca su popolazione</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>diverse (pazienti con disturbi psicotici). Inoltre, è stato deciso di inserire risultati provenienti da bambini e adolescenti con ASD per gli eventi avversi.</p> <p>Sono stati considerati gli esiti di sicurezza di una revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010) in pazienti con comportamenti ricorrenti di aggressività ma senza diagnosi di disturbi dello spettro autistico. La revisione sistematica valutava l'efficacia degli antiepilettici in pazienti con aggressività ricorrente associata disturbi di personalità, disturbi connessi all'impulsività, persone con pregresso danno cerebrale, mentre, i pazienti con demenza, sono stati esclusi. La revisione includeva 10 studi con pazienti adulti, ma solo tre riportavano dati sugli eventi avversi. I farmaci per i quali sono disponibili dati sugli eventi avversi sono il valproato/fenitoina/difenilidantoina, levetiracetam</p> | |
| Qualità delle prove <p>Qual è la qualità complessiva delle prove?</p> | | |
| GIUDIZI | | |
| | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>La fiducia nelle prove è risultata essere MOLTO BASSA a causa della scarsa numerosità campionaria (risultati imprecisi), del <i>follow up</i> limitato (non rappresentativo della pratica clinica) e dalla presenza di problemi metodologici degli studi inclusi. Alcuni <i>outcome</i> erano a rischio di <i>bias</i> di selezione (randomizzazione non adeguata o non chiara), <i>bias</i> di valutazione (mancanza di cecità da parte degli operatori che valutavano gli esiti) e <i>bias</i> di attrito (perdite importanti e sbilanciate di partecipanti al <i>follow up</i>).</p> | <p>Il Panel osserva che per gli effetti desiderabili non sono state individuate prove sugli esiti critici.</p> |
| Valori | | |

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------|-----------------|---|--------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------|------|-------------|---|-----------|--------------------|-----|-------------|--|--|
| <p>o Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità o Probabilmente non importante incertezza o variabilità o Nessuna importante incertezza o variabilità</p> | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> ed inclusi due studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). Entrambi i lavori valutavano, tramite lo stesso sondaggio, l'uso dei farmaci psicoattivi tra individui con autismo in due regioni degli Stati Uniti (<i>Ohio</i> e <i>North Carolina</i>). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione con i farmaci su una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). Nella tabella 1 (grado di soddisfazione del farmaco) si mostrano le valutazioni medie per ognuna delle indagini (da buone a peggiori).</p> <p>Tabella 1: Grado di soddisfazione del farmaco</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autore, anno</th> <th>Regione (Paese)</th> <th>N° partecipanti</th> <th>Rango di età</th> <th>Grado di soddisfazione del farmaco</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langworthy-Lam 2002</td> <td>North Carolina (Stati Uniti)</td> <td>1538</td> <td>3 a 56 anni</td> <td>1) molto soddisfatto 2) soddisfatto 3) insoddisfatto 4) molto insoddisfatto 1) anticolinergici=1,37 2) psicostimolanti=1,75 3) anticonvulsivanti=1,794 4) antipertensivi=1,852 5) antidepressivi=1,878 6) antipsicotici=2,008 7) sedativi/ansiolitici=2,050 8) stabilizzatori dell'umore=2,300 </td> </tr> <tr> <td>Aman 2003</td> <td>Ohio (Stati Uniti)</td> <td>414</td> <td>2 a 46 anni</td> <td>1) stabilizzatori dell'umore=1,68 2) antidepressivi=1,79 3) sedativi/ansiolitici=1,82 4) antipertensivi=1,83 5) psicostimolanti=1,84 6) anticonvulsivanti=1,85 7) antipsicotici=1,95 </td> </tr> </tbody> </table> <p>Inoltre, i due studi hanno valutato le relazioni tra le caratteristiche demografiche dei partecipanti e l'uso degli psicofarmaci. Un maggiore utilizzo degli stabilizzatori dell'umore è stato associato a un livello più severo nella sintomatologia dell'autismo (Aman <i>et al.</i>, 2003), età maggiore ($\chi^2 = 32,65$, $p < 0,001$), tipo di alloggio (vivere con la famiglia, vivere in modo indipendente o in una</p> | Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco | Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) molto soddisfatto 2) soddisfatto 3) insoddisfatto 4) molto insoddisfatto 1) anticolinergici=1,37 2) psicostimolanti=1,75 3) anticonvulsivanti=1,794 4) antipertensivi=1,852 5) antidepressivi=1,878 6) antipsicotici=2,008 7) sedativi/ansiolitici=2,050 8) stabilizzatori dell'umore=2,300 | Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 414 | 2 a 46 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1,68 2) antidepressivi=1,79 3) sedativi/ansiolitici=1,82 4) antipertensivi=1,83 5) psicostimolanti=1,84 6) anticonvulsivanti=1,85 7) antipsicotici=1,95 | <p>Il Panel osserva che l'epilessia, nonostante sia un'importante comorbidità nell'ASD, non è inclusa tra gli esiti critici prioritizzati o indicata come diagnosi associata per la sottopopolazione del presente PICO; quindi, non può essere soggetto a valutazione.</p> <p>Il <i>Panel</i>, alla luce di tale considerazione, discute la mancanza di prove sull'uso degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore facendo riferimento al proprio giudizio clinico.</p> |
| Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco | | | | | | | | | | | | | |
| Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) molto soddisfatto 2) soddisfatto 3) insoddisfatto 4) molto insoddisfatto 1) anticolinergici=1,37 2) psicostimolanti=1,75 3) anticonvulsivanti=1,794 4) antipertensivi=1,852 5) antidepressivi=1,878 6) antipsicotici=2,008 7) sedativi/ansiolitici=2,050 8) stabilizzatori dell'umore=2,300 | | | | | | | | | | | | | |
| Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 414 | 2 a 46 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1,68 2) antidepressivi=1,79 3) sedativi/ansiolitici=1,82 4) antipertensivi=1,83 5) psicostimolanti=1,84 6) anticonvulsivanti=1,85 7) antipsicotici=1,95 | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>residenza) ($\chi^2 = 32,91$, $p <0,001$); e una minore presenza di epilessia ($\chi^2 = 7,43$, $p <0,01$) (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Un maggiore utilizzo degli antiepilettici è stato associato a un livello più severo nella sintomatologia dell'autismo ($\chi^2 = 58,20$, $p <0,001$), età maggiore ($\chi^2 = 63,68$, $p <0,001$), gravità della disabilità intellettuale ($\chi^2 = 131,98$, $p <0,001$), tipo di alloggio (vivere con la famiglia, vivere in modo indipendente o in una residenza) ($\chi^2 = 52,47$, $p <0,001$), scolarità ($\chi^2 = 33,66$, $p <0,001$), genere (più colpite le femmine) ($\chi^2 = 7,13$, $p <0,001$), e presenza di epilessia ($\chi^2 = 1.018,03$, $p <0,01$) (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|---|--|
| Bilancio degli effetti | | |
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento | <p>Non sono state riscontrate prove circa l'efficacia del trattamento.</p> <p>Esistono incertezze sul possibile aumento degli eventi avversi per cause legate al trattamento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata molto bassa (per tale ragione, è presente incertezza).</p> | <p>Il Panel ha ampiamente discusso la dimensione del bilancio degli effetti e formula il giudizio “Probabilmente è in favore del confronto” tenendo conto sia della mancanza di informazioni sugli effetti desiderabili che delle informazioni presenti sugli eventi avversi vs no</p> |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | | <p>informazioni sugli effetti desiderabili.</p> <p>Un membro del <i>Panel</i> esprime la preferenza per il giudizio “è in favore del confronto”.</p> |
|---|---|--|
| <p>Risorse necessarie</p> <p>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di analisi economica sugli antiepilettici/stabilizzatori è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>Dati di utilizzo degli antiepilettici/stabilizzatori: Un'indagine condotta alla fine degli anni '90 inizio 2000 nel <i>North Carolina</i> (USA) sulla prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo, aveva evidenziato che gli anticonvulsivanti erano prescritti in monoterapia nel 12,4% e in associazione ad altri psicofarmaci nel 50,5%, su un totale di 1.538 pazienti. La loro prescrizione era direttamente correlata a diversi fattori quali: età, gravità del disturbo dello spettro autistico (ASD), gravità della disabilità intellettuale, tipologia di residenzialità, scolarità e presenza di epilessia (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). Un'indagine internazionale, che comprendeva più Stati, ha valutato le prescrizioni registrate, su banca dati IMS MIDAS, nel periodo 2010-2012, e ha confermato che gli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore, in particolare carbamazepina e valproato, si collocavano al terzo posto fra i farmaci più prescritti per gli adulti con ASD e al quarto per i pazienti pediatrici (Hsia <i>et al.</i>, 2014). In Italia, l'incidenza di prescrizione di questi farmaci era di poco superiore al 10% nei pazienti di età ≤ 18 anni e del 20% negli adulti. In Italia, il valproato è risultato al secondo posto fra i farmaci più prescritti negli adulti</p> | |
|--|---|--|

| | <p>con il 12,1% delle prescrizioni stimate in un anno.</p> <p>Nella tabella che segue si riportano i costi di trattamento mensile di valproato e carbamazepina in Italia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th><th>Confezione^a</th><th>Equivalenti</th><th>Rimborso</th><th>PP^b</th><th>Costo SSN^c</th><th>Stima costo mensile^d</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valproato</td><td>30 cpr 300mg</td><td>SI</td><td>Classe A</td><td>€5,04</td><td>€5,04</td><td>€7,56-€35,28</td></tr> <tr> <td>Valproato</td><td>30 cpr 500mg</td><td>SI</td><td>Classe A</td><td>€8,17</td><td>€8,17</td><td>€7,35-€34,31</td></tr> <tr> <td>Carbamazepina</td><td>50 cpr 200mg</td><td>SI</td><td>Classe A</td><td>€3,96</td><td>€3,60</td><td>€4,32-€21,60</td></tr> <tr> <td>Carbamazepina</td><td>30 cpr 400mg</td><td>SI</td><td>Classe A</td><td>€5,21</td><td>€3,89</td><td>€3,89-€19,45</td></tr> </tbody> </table> <p>(a) In commercio al 10/4/2019 (b) Prezzo al Pubblico (c) Prezzo di riferimento (AIFA, Liste di trasparenza, 15/03/2019) (d) Dose giornaliera minima-massima.</p> | Farmaco | Confezione ^a | Equivalenti | Rimborso | PP ^b | Costo SSN ^c | Stima costo mensile ^d | Valproato | 30 cpr 300mg | SI | Classe A | €5,04 | €5,04 | €7,56-€35,28 | Valproato | 30 cpr 500mg | SI | Classe A | €8,17 | €8,17 | €7,35-€34,31 | Carbamazepina | 50 cpr 200mg | SI | Classe A | €3,96 | €3,60 | €4,32-€21,60 | Carbamazepina | 30 cpr 400mg | SI | Classe A | €5,21 | €3,89 | €3,89-€19,45 | |
|---------------|--|-------------|-------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------|--------------|----|----------|-------|-------|--------------|-----------|--------------|----|----------|-------|-------|--------------|---------------|--------------|----|----------|-------|-------|--------------|---------------|--------------|----|----------|-------|-------|--------------|--|
| Farmaco | Confezione ^a | Equivalenti | Rimborso | PP ^b | Costo SSN ^c | Stima costo mensile ^d | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Valproato | 30 cpr 300mg | SI | Classe A | €5,04 | €5,04 | €7,56-€35,28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Valproato | 30 cpr 500mg | SI | Classe A | €8,17 | €8,17 | €7,35-€34,31 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Carbamazepina | 50 cpr 200mg | SI | Classe A | €3,96 | €3,60 | €4,32-€21,60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Carbamazepina | 30 cpr 400mg | SI | Classe A | €5,21 | €3,89 | €3,89-€19,45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|---------------------------|
| <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica che riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con autismo.</p> | |

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|--|
| <input type="radio"/> È in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di costo-efficacia sugli antiepilettici/stabilizzatori è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>Si fa presente che la valutazione del <i>Panel</i> considera l'assenza negli studi della sottopopolazione di ASD ed epilessia.</p> <p>Il <i>Panel</i> discute in un primo momento su "Probabilmente è in favore del confronto" e "È in favore del</p> |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | | confronto" ma poi si giunge alla votazione. |
|---|--|--|
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di equità sugli antiepilettici/stabilizzatori è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura. Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010) Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | Un membro del <i>Panel</i> esprime una preferenza per il giudizio "Riduce l'equità". |
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i> ? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 15 studi. Sono stati esclusi 12 studi: 3 studi non valutavano l'accettabilità</p> | PcASD: probabilmente no, perché non ci sono prove consistenti; |

| | | |
|--|---|--|
| <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>dell'intervento (Beherec <i>et al.</i>, 2014; Hollander <i>et al.</i>, 2012; Remington <i>et al.</i>, 2001), 8 studi erano revisioni narrative (Accordino <i>et al.</i>, 2016; Baghdadli <i>et al.</i>, 2002; Benvenuto <i>et al.</i>, 2013; Elbe & Lalani, 2012; Hazell, 2007; Kumar <i>et al.</i>, 2012; Owley, 2002; Prater & Zylstra, 2006), 1 studio, che ha realizzato un sondaggio per identificare tutti i trattamenti utilizzati dai genitori dei bambini con autismo, non presenta dati sull'uso degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore (Bowker <i>et al.</i>, 2011), mentre 3 studi sono stati inclusi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Green <i>et al.</i>, 2006; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). In uno studio hanno realizzato un sondaggio <i>online</i> per identificare i trattamenti utilizzati dai genitori dei bambini con autismo (Green <i>et al.</i>, 2006). Gli altri due studi utilizzavano lo stesso sondaggio e hanno valutato la prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo in due regioni degli Stati Uniti, <i>Ohio</i> (Aman <i>et al.</i>, 2003) e <i>North Carolina</i> (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002). I <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo avevano evidenziato che gli antiepilettici erano prescritti in monoterapia nel 12% dei casi e gli stabilizzatori dell'umore nel 5% dei casi.</p> <p>Inoltre, sono stati valutati alcuni articoli suggeriti da un membro del <i>Panel</i> di esperti (CQC, 2016; Jobski <i>et al.</i>, 2017): uno studio era una revisione sistematica che ha valutato l'uso dei farmaci psicoattivi tra individui con autismo (Jobski <i>et al.</i>, 2017). In questa revisione sistematica, sono stati identificati quegli studi che avevano una popolazione adulta e che riportavano dati dell'uso degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore. Sono stati individuati un totale di 13 studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Aman <i>et al.</i>, 1995; Bachmann <i>et al.</i>, 2014; Buck <i>et al.</i>, 2014; Esbensen <i>et al.</i>, 2009;</p> | <p>Professionalisti: il fatto che molti professionisti prescrivono i farmaci indica che dovrebbero essere accettabili;</p> <p>Altri <i>Stakeholder</i>: un membro del <i>Panel</i> ha dichiarato che c'è un abuso di questi farmaci e che le indagini indicano che tali farmaci non sono accettabili.</p> <p>Il <i>Panel</i> ha discusso che l'intervento sarebbe accettabile qualora lo fosse per tutte le parti interessate.</p> |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Green <i>et al.</i>, 2006; Lake <i>et al.</i>, 2014; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Mandell <i>et al.</i>, 2008; Murray <i>et al.</i>, 2014; Oswald & Sonenklar, 2007; Witwer & Lecavalier, 2005), di cui tre erano già stati individuati nella nostra ricerca sistematica (Aman <i>et al.</i>, 2003; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Green <i>et al.</i>, 2006). L'uso degli antiepilettici variava dal 4,5% al 56,9%, con valori superiori al 30% osservati in 3 studi (Bachman <i>et al.</i>, 2014; Buck <i>et al.</i>, 2014; Esbensen <i>et al.</i>, 2009). Per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore, l'uso variava dallo 0,6% al 39%.</p> <p>Nella tabella 2 in fondo al presente documento (sezione: Utilizzo degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore) si presenta l'utilizzo degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore e il tipo di farmaco più utilizzato riportato in ogni studio.</p> <p>L'altro studio riporta i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both</i> (STOMP, 2021): un progetto nazionale britannico contro la sovra somministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, da psichiatri, infermieri, psicologi, farmacisti, terapisti, educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). Un totale di 945 richieste sono state esaminate, da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD) e prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una</p> | |
|--|--|--|

| | <p>diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico. Il 48% delle 945 richieste aveva la prescrizione di uno stabilizzatore dell'umore al momento dell'indagine.</p> <p>I risultati mostrano che il tasso di utilizzo degli stabilizzatori dell'umore era proporzionalmente coerente tra richiesta e certificazione. Nello specifico, 451 dei casi aveva la prescrizione di almeno un farmaco stabilizzatore dell'umore al momento della richiesta e il 49% (405) di quelli rivisti da un SOAD ha certificato e confermato l'uso di almeno uno stabilizzatore dell'umore.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|---|---|---|
| Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di fattibilità sugli antiepilettici/stabilizzatori è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni nella revisione sistematica sugli effetti degli antiepilettici (Huband <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>Il <i>Panel</i> discute che c'è una certa complessità nel somministrare il farmaco e c'è una differenza di opinioni su quanto è fattibile. L'uso sarebbe <i>off-label</i>.</p> |

Riassunto dei giudizi

| | | GIUDIZI | | | | | |
|---|-------------------------------------|--|---|---|--------------------------|-----------|-------------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Variabile | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variabile | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrelevanti | | Variabile | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Possibile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Variabile | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Variabile | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|--------------------|------------------------------|--|---|---|---------------------------------|-----------|----------------------------------|--|
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilme nte a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervent o | Probabilme nte a favore dell'interven to | A favore dell'interven to | Vari a | Nessu no studio incluso | |
| EQUITÀ | Riduce l'equità | Probabilme nte riduce l'equità | Probabilme nte nessun impatto sull'equità | Probabilme nte migliora l'equità | Migliora l'equità | Vari a | Non so | |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so | |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilme nte no | Probabilme nte sì | Sì | | Vari a | Non so | |

Tipo di raccomandazione

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Forte raccomandazione contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionale contro l'intervento ● | Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto ○ | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento ○ | Forte raccomandazione a favore dell'intervento ○ |
|---|---|---|--|--|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Silvia Minozzi, Marien Gonzalez Lorenzo, Ivan Moschetti, Vanna Pistotti

Data: 26 settembre 2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antiepilettici/stabilizzatori?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero

| Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---|----------------------|-------------------------|---|---------------------------|----------------|--------------------------|--|---|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischi o di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | No farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| Disturbi epilettici - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Disturbi dell'umore - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Comportamenti problema - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Qualità della vita - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Funzionamento generale - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Sintomi depressivi - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITIC A |
| Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: medio 15 settimane; valutato con: almeno un evento avverso) | | | | | | | | | | | | |
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | grave ^b | non importante | nessuno | 115/124 (92,7%) | 99/122 (81,1%) | RR 1,14 (1,04 a 1,26) | 11 più per 1,00 (da 3 più a 21 più) | ⊕⊕○○ BASS A | CRITIC A |

| Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------|--------------------------|---|--|-------------------|-------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antiepilettici/ stabilizzatori dell'umore | No farmaci antiepilettici/ stabilizzatori dell'umore | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |

Eventi avversi cefalea (*follow up*: intervallo 10 settimane a 15 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|---------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|---------|
| 2 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | grave ^b | grave ^c | nessuno | 31/144 (21,5%) | 36/142 (2,4%) | RR 1,09 (0,37 a 3,26) | 2 più per 1,00 (da 16 meno a 57 più) | ⊕○○○ MOLTA BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|---------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|---------|

Eventi avversi aumento di peso (*follow up*: medio 15 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|--------------|------------------------|------------------------------------|------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | grave ^b | grave ^c | nessuno | 17/124 (13,7%) | 7/122 (5,7%) | RR 2,39 (1,03 a 5,56) | 8 più per 1,00 (da 0 più a 26 più) | ⊕○○○ MOLTA BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|--------------|------------------------|------------------------------------|------------------|---------|

Eventi avversi nausea (*follow up*: intervallo 13 settimane a 15 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------|------------------|---------|
| 2 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | grave ^b | grave ^c | nessuno | 36/154 (23,4%) | 16/152 (10,5%) | RR 2,22 (1,30 a 3,81) | 13 più per 1,00 (da 3 più a 30 più) | ⊕○○○ MOLTA BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------|------------------|---------|

Evento avverso sonnolenza (*follow up*: medio 15 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | grave ^a | non importante | grave ^b | grave ^c | nessuno | 42/124 (33,9%) | 29/122 (23,8%) | RR 1,42 (0,95 a 2,13) | 10 più per 1,00 (da 1 meno a 30 più) | ⊕○○○ MOLTA BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|---------|

Eventi avversi sedazione (*follow up*: medio 10 settimane)

| Nº degli studi | Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|----------------|---------------------------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--|---|-----------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------|------------|
| | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | No farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^d | molto grave ^e | nessuno | 13/20 (65,0%) | 11/20 (55,0%) | RR 1,18 (0,71 a 1,97) | 10 più per 1,00 (da 16 meno a 53 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA | |

Eventi avversi capogiro (*follow up*: medio 10 settimane)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|--|------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^d | molto grave ^e | nessuno | 4/20 (20.0%) | 1/20 (5.0%) | RR 4,00 (0,49 a 32,72) | 15 più per 1,00 (da 3 meno a 1,00 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|--|------------------|---------|

Suicidio - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Mortalità - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Drop-out - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

Disturbi del sonno - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

Sintomi secondari -irritabilità - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

Sintomi secondari -stereotipie - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

Sintomi secondari -iperattività/non collaborazione - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

| Valutazione della qualità delle prove | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualit à delle prove | Importa nza |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---|-----------------------------|---------------|---------------------------|---|--|---------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| Nº de gli st ud i | Diseg no dello studio | Risch i o di distor sione | Mancan za di riprodu cibilità dei risultati | Manca nza di applic abilità | Imprec isione | Ulteriori conside razioni | farmaci antiepilettici/s tabilizzatori dell'umore | No farmaci antiepilettici/s tabilizzatori dell'umore | Rela tivo (95 % CI) | Ass olut o (95% CI) | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |

Sintomi secondari - stereotipie frequenza - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

Sintomi secondari - stereotipie severità - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPOR TANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------|

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- É stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un rischio di *bias* non chiaro legato alla selezione dei pazienti (per carenza di informazioni sulla generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento della lista di allocazione ai trattamenti), alla mancanza di informazione relativa alla cecità degli operatori che hanno valutato gli esiti e al numero di partecipanti usciti dallo studio;
- É stata abbassata di un livello la fiducia in quanto un *follow up* di 15 settimane è stato ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione;
- É stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal information size* (OIS) non è stato raggiunto. Gli intervalli di confidenza sono ampi;
- É stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto un *follow up* di 10 settimane è stato ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento in questo tipo di popolazione;
- É stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal information size* non è stato raggiunto, gli intervalli di confidenza sono ampi, il campione è di dimensioni molto piccole (40 partecipanti).

Bibliografia

- Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):CD003499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003499.pub3>

Summary of Findings (SoF)

| Esondo | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---------------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|---|---|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | | | | |
| Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) <i>follow up:</i> medio 15 settimane | Popolazione in studio | | RR 1.14 (1,04 a 1,26) | 246 (1 RCT) ¹ | ⊕⊕○○ BASSA ^{a,b} | - |
| | 811 per 1.000 | 925 per 1.000 (844 a 1.000) | | | | |
| Eventi avversi cefalea <i>follow up:</i> intervallo 10 settimane a 15 settimane | Popolazione in studio | | RR 1.09 (0,37 a 3,26) | 286 (2 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | Sembra non essere associato all'assunzione antiepilettici (non statisticamente significativi) |
| | 254 per 1.000 | 276 per 1.000 (94 a 826) | | | | |
| Eventi avversi aumento di peso <i>follow up:</i> medio 15 settimane | Popolazione in studio | | RR 2.39 (1,03 a 5,56) | 246 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | - |
| | 57 per 1.000 | 137 per 1.000 (59 a 319) | | | | |
| Eventi avversi nausea <i>follow up:</i> intervallo 13 settimane a 15 settimane | Popolazione in studio | | RR 2.22 (1,30 a 3,81) | 306 (2 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | - |
| | 105 per 1.000 | 234 per 1.000 (137 a 401) | | | | |
| Evento avverso sonnolenza <i>follow up:</i> medio 15 settimane | Popolazione in studio | | RR 1.42 (0,95 a 2,13) | 246 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} | Non associata al trattamento con antiepilettici ma con fiducia delle prove molto bassa |
| | 238 per 1.000 | 338 per 1.000 (226 a 506) | | | | |
| Eventi avversi sedazione <i>follow up:</i> medio 10 settimane | Popolazione in studio | | RR 1.18 (0,71 a 1,97) | 40 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,e} | Non associata al trattamento con antiepilettici ma con fiducia delle prove molto bassa |
| | 550 per 1.000 | 649 per 1.000 (391 a 1.000) | | | | |
| Eventi avversi capogiro <i>follow up:</i> medio 10 settimane | Popolazione in studio | | RR 4.00 (0,49 a 32,72) | 40 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,e} | Intervallo di confidenza talmente ampio che non permette di capire quanto sia solido il risultato |
| | 50 per 1.000 | 200 per 1.000 (25 a 1.000) | | | | |
| <i>Drop-out</i> - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Disturbi epilettici - non riportato | - | - | - | - | - | - |

| Esondo | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) | Commenti |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore | | | | |
| Disturbi dell'umore - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Comportamenti problema - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Qualità della vita - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Funzionamento generale - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi depressivi - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Suicidio - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Mortalità - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Disturbi del sonno - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi secondari - irritabilità - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi secondari - stereotipie - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi secondari - iperattività/non collaborazione - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi secondari - stereotipie frequenza - non riportato | - | - | - | - | - | - |
| Sintomi secondari - stereotipie severità - non riportato | - | - | - | - | - | - |

Spiegazioni

- a) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di un rischio di *bias* non chiaro legato alla selezione dei pazienti (per carenza di informazioni sulla generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento della lista di

- allocazione ai trattamenti), alla mancanza di informazione relativa alla cecità degli operatori che hanno valutato gli esiti e al numero di partecipanti usciti dallo studio;
- b) È stata abbassata di un livello la fiducia in quanto un *follow up* di 15 settimane è stato ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento su questo tipo di popolazione;
 - c) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal information size* (OIS) non è stato raggiunto. Gli intervalli di confidenza sono ampi.
 - d) È stata abbassata di un livello la fiducia nelle prove in quanto un *follow up* di 10 settimane è stato ritenuto limitato data la durata cronica dell'intervento in questo tipo di popolazione;
 - e) È stata abbassata di due livelli la fiducia nelle prove in quanto l'*optimal Information size* non è stato raggiunto, gli intervalli di confidenza sono ampi, il campione è di dimensioni molto piccole (40 partecipanti).

Bibliografia

1. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):CD003499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003499.pub3>

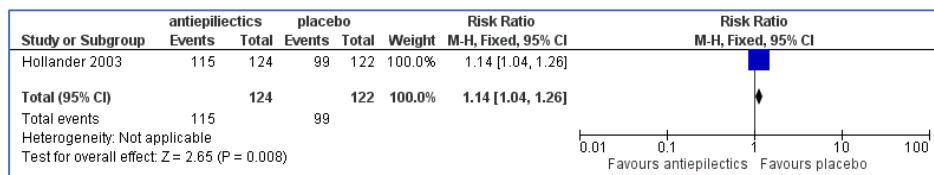
Tabella 2: Utilizzo degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore

| Autore, anno | Paese (regione) | N° partecipanti | Rango di età | Uso degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore (n, %) | Tipo di antiepilettici/stabilizzatori dell'umore (n, %) |
|----------------------|--|-----------------|-----------------|--|--|
| Aman 1995* | Stati Uniti (North Carolina) | 838 | 1 a 82 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 111, 13,2% - Antiepilettici + altri farmaci psicotropi: n = 326, 38,5% - Stabilizzatori dell'umore: n = 33, 3,9% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: carbamazepina (n = 65), acido valproico (n = 38) e fenitina (n = 16). - Stabilizzatori dell'umore: litio (n = 19), carbamazepina (n = 12) e clonazepam (n = 5) |
| Aman 2003* | Stati Uniti (Ohio) | 414 | 2 a 46 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 48, 11,5% - Antiepilettici + altri farmaci psicotropi: n = 215, 51,6% - Stabilizzatori dell'umore: n = 19, 4,5% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: acido valproico (Depakene / Depakote) (n = 18, 4,3%), carbamazepina (Tegretol) (n = 16, 3,8%), lamotrigina (Lamictal) (n = 3, 0,7%). - Stabilizzatori dell'umore: acido valproico (n = 10, 2,4%), carbamazepina (n = 5, 1,2%), litio (Eskalith, Lithane, altri) (n = 4, 1,0%) |
| Bachman 2013 | Germany | 1124 | 0 a 24 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 640, 56,9% - Stabilizzatori dell'umore: NR | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: valproato (n = 388, 9,1%), lamotrigina (n = 252, 5,9%). |
| Buck 2014 | Stati Uniti | 129 | 3 a 25 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 45, 34,9% - Stabilizzatori dell'umore: n = 5, 3,9% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: NR - Stabilizzatori dell'umore: litio (n = 5, 3,9%) |
| Esbenzen 2009 | Stati Uniti | 121 | 20 a 48 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 38, 31% | NR |
| Goin-Kochel 2007 | Stati Uniti, Inghilterra, Irlanda, Canada, Australia, Nuova Zelanda, altro | 479 | 1,7 a 21,9 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: NR - Stabilizzatori dell'umore: n = 20, 7% | NR |
| Green 2006** | Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Filippine, Afghanistan, Albania, Algeria, Danimarca, Egitto, Islanda, India, Israele, Malesia, Sudafrica, Regno Unito | 552 | 0 a 21 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 38, 6,9% - Stabilizzatori dell'umore: n = 3, 0,6% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: acido valproico (Depakote) (n = 20, 3,6%), carbamazepina (Tegretol) (n = 11, 2%), clonazepam (Klonopin) (n = 6, 1%), fenitina (Dilantin) (n = 1, 0,2%) - Stabilizzatori dell'umore: litio (n = 3, 0,6%) |
| Lake 2014 | Canada | 363 | 12 a 30 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: NR - Stabilizzatori dell'umore: n = 13, 3,6% | NR |
| Langworthy-Lam 2002* | Stati Uniti (North Carolina) | 1538 | 3 a 56 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 19, 4,5% - Antiepilettici + altri farmaci psicotropi: n = 777, 50,5% - Stabilizzatori dell'umore: n = 77, 5,1% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: carbamazepina (n = 76), acido valproico (n = 65), e gabapentin (n = 21) - Stabilizzatori dell'umore: acido valproico (n = 39), carbamazepina (n = 23) e litio (n = 16) |
| Mandell 2008 | Stati Uniti | 4804 | 18 a 21 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: NR - Stabilizzatori dell'umore: n = 1873, 39% | NR |
| Murray 2014 | Regno Unito | 5651 | 0 a 24 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici dell'umore e Antiepilettici: acido valproico (n = 11, 3,2%) - Antiepilettici: 360, 6,37% | <ul style="list-style-type: none"> - Stabilizzatori dell'umore e Antiepilettici: acido valproico (n = 11, 3,2%) |
| Oswald 2007 | Stati Uniti | 2390 | 0 a 20 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: n = 364, 15,2% - Stabilizzatori dell'umore: NR | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: divalproex sodico, topiramato, lamotrigina, gabapentin e carbamazepina (n, %: NR) |
| Witwer 2005 | Stati Uniti | 353 | 2 a 21 anni | <ul style="list-style-type: none"> - Stabilizzatori dell'umore: n = 15, 4,2% | <ul style="list-style-type: none"> - Antiepilettici: acido valproico (n = 10) e topiramato (n = 4) - Stabilizzatori dell'umore: litio (n = 5), divalproex (n = 4) |

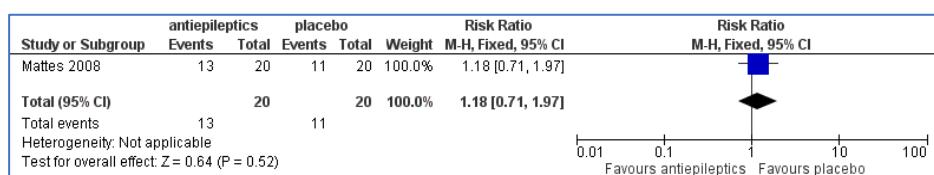
*Se l'epilessia non era presente, clonazepam, carbamazepina e acido valproico sono stati raggruppati con gli stabilizzatori dell'umore; **I rispondenti al sondaggio sono i genitori dei bambini con autismo NR; non riportate

FOREST PLOT

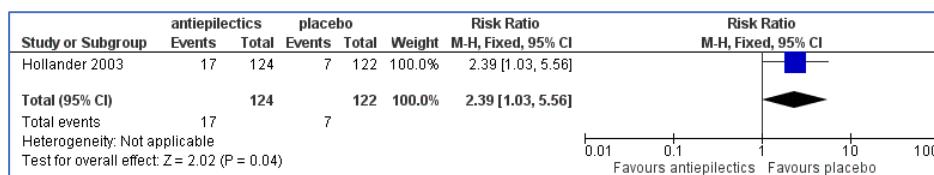
Eventi avversi



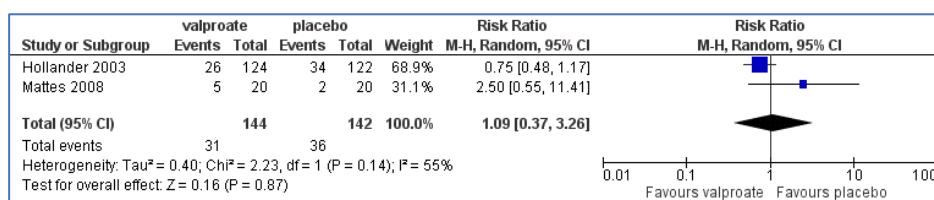
Sedazione



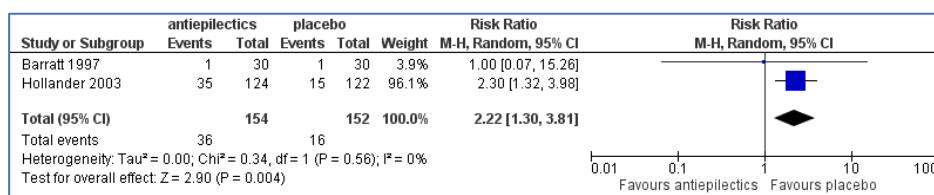
Aumento di peso



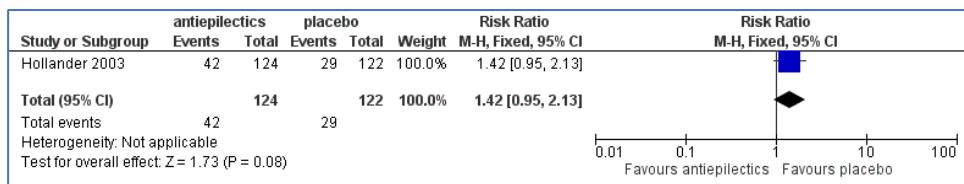
Mal di testa



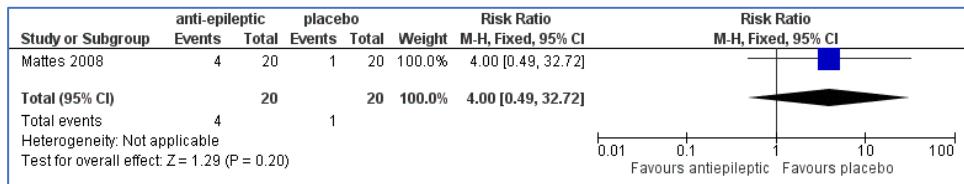
Nausea



Sonnolenza



Vertigini



Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici negli adulti con autismo ha determinato la sussistenza di rilevanti conflitti di interesse (livello 3) per due membri del *Panel*: Keller e Politi. La misura da attuare per la gestione di questi conflitti di interesse è l'esclusione dei suddetti membri del *Panel* dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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*. La raccomandazione prodotta dal *Panel* è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli *Stakeholder* al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli *Stakeholder* sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

1. Le affermazioni sono state le seguenti:
2. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
3. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
4. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
5. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
6. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). Si fa presente che questa domanda al momento della consultazione di questo quesito non era stata formulata nel questionario a disposizione degli *Stakeholder*.

Dei 123 *Stakeholder* abilitati, 34 (27,6%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 17 *Stakeholder* (50,0%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni.

Dei 17 *Stakeholder* che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (17,6%), 5 associazioni di pazienti e familiari/*caregiver* e rappresentanti dei cittadini (29,4%), 8 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc) (47,1%), 1 è un istituto di ricerca pubblico o privato (5,9%). Nella tabella che segue sono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo degli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore

| | Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|---|-------------------------------------|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 3,9 |
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,5 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | NA |

| N | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|----------|--|-----------------|---------------------------|
| 1 | Associazione Dahlia Onlus Riabilitazione | - | |
| 2 | Consiglio Nazionale delle Ricerche | - | |
| 3 | Associazione Spazio Asperger ONLUS | - | |

| | | | |
|---|---------------------------------|--|--|
| 4 | Associazione PER LORO ONLUS | <p>Il termine Linee Guide di buona qualità, come per la raccomandazione n 4, appare troppo generica; sarebbe auspicabile indicare con più precisione a quale linea guida far riferimento.</p> | <p>Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il <i>Panel</i> fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS.</p> <p>Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. 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 Linee Guida sono accessibili attraverso il link https://snlg.iss.it/?cat=59.</p> |
| 5 | Società Psicoanalitica Italiana | <p>Come psicoanalisti (psichiatri, neuropsichiatri infantili e psicologi clinici) sappiamo che ogni paziente è unico.</p> <p>Due individui con lo stesso disturbo, sia esso somatico o mentale, non avranno mai le stesse necessità di trattamento o risposte agli interventi terapeutici.</p> <p>È quindi cruciale la Diagnosi Differenziale (fondamentale in medicina) perché essa consente di valutare la comorbilità e quale patologia sia prevalente e/o intervenuta prima.</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |

| | | | |
|---|--|--|--|
| 6 | Fondazione Marino per l'autismo ONLUS | <p>Il rinvio alle Linee Guida di buona qualità dovrebbe essere più oggettivo. Quali? E se non ci sono? Qualora da una verifica non risulti l'esistenza di una Linee guida per le patologie co-occorrenti è opportuno non affermare e dunque eliminare la dicitura. Questo vale per tutte le raccomandazioni in cui è riportata tale formulazione.</p> | <p>Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il <i>Panel</i> fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS.</p> <p>Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. 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 Linee Guida sono accessibili attraverso il link https://snlg.iss.it/?cat=59.</p> |
| 7 | Associazione italiana terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (AITNE) | | |
| 8 | Associazione Italiana per la Ricerca e l'Intervento nella Psicopatologia dell'Apprendimento (AIRIPA) | <p>Date la frequente associazione tra autismo ed epilessia e la frequente presenza di maggiori deficit in ambito cognitivo, linguistico ecc. quando l'autismo è associato a epilessia, sarebbe importante riuscire a formulare indicazioni specifiche, integrando interventi sia farmacologici sia psico-educativi, che supportino i professionisti nell'affrontare la complessità di tale associazione.</p> | <p>Il <i>Panel</i> delle Linee Guida all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Linea Guida. La prioritizzazione del quesito farmacologico in oggetto prevede il confronto dell'intervento farmacologico vs con nessun intervento nelle PcASD. La valutazione degli interventi farmacologici congiuntamente</p> |

| | | | |
|-----------|---|---|--|
| | | | <p>ad altri interventi clinici ed educativi presuppone la formulazione di un quesito diverso che il <i>Panel</i> non ha prioritizzato.</p> <p>Il <i>Panel</i> segnala che per gli interventi clinici ed educativi sono stati formulati dei PICO appositi presenti all'interno di questa Linea Guida.</p> |
| 9 | Associazione per l'Autismo Enrico Micheli Onlus | Anche in questo caso è impressionante il confronto con una pratica clinica ampiamente consolidata (purtroppo) e la scarsità degli studi, la bassa numerosità dei campioni (!) in merito. | Il <i>Panel</i> giudica il commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendersse commentare parti del testo della presente raccomandazione. |
| 10 | Integralmente | - | |
| 11 | Associazione House Hospital onlus | - | |
| 12 | ANGSA Onlus | Troviamo sbagliato mettere insieme l'epilessia e i disturbi dell'umore. Mentre per l'epilessia si può essere d'accordo, non sempre si può essere d'accordo per i disturbi dell'umore. In pratica gli antiepilettici si usano molto con questa seconda indicazione senza che vi siano sperimentazioni o comunque pubblicazioni sulla efficacia in questa indicazione per le persone con autismo. In pratica in alcuni casi si sono visti effetti indesiderati, in particolare agitazione e insomnia, senza nessun effetto desiderato sulla stabilizzazione dell'umore. | <p>Il <i>Panel</i> segnala che il PICO ha avuto lo scopo di valutare l'utilizzo dei farmaci epilettici e/o stabilizzatori dell'umore nelle PcASD. Nel processo sono stati prioritizzati come esiti i disturbi dell'umore e sintomi depressivi.</p> <p>Dalla consultazione della letteratura, il <i>Panel</i> segnala che le prove fanno riferimento solo ed esclusivamente agli effetti indesiderabili. Non sono stati trovati studi che riportano prove di efficacia relative agli effetti desiderabili (tra cui anche disturbi dell'umore e sintomi depressivi).</p> <p>La raccomandazione in oggetto, infatti, si esprime a favore del confronto e non dell'intervento.</p> |

| | | | |
|-----------|---|---|--|
| 13 | Anffas Onlus | <p>A questo proposito si citano gli studi di Hollander et al. circa l'impiego del valproato per stereotipie, compulsioni e irritabilità associate all'autismo, così come oxcarazepina sempre per stereotipie, compulsività e irritabilità. Le pratiche prescrittive in questi casi devono concordare con i criteri della letteratura scientifica evidence-based.</p> <p>Riferimenti bibliografici</p> <p>Adelaide S. Robb, Rational Use of Antipsychotic Drugs and Mood Stabilizers in Youth With Aggression in Autism and Bipolar Disorder, <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i>, Volume 55, Issue 10, Supplement, 2016, Page S99, ISSN 0890-8567, https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.07.068. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856716304178)</p> | <p>La presente Linea Guida ha seguito un processo il cui riferimento è il manuale metodologico ISS pubblicato sul sistema SNLg: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf.</p> <p>Il processo è metodologicamente trasparente, rigoroso, standardizzato a livello internazionale e si basa sulla metodologia GRADE per la valutazione delle qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni.</p> <p>Il <i>Panel</i> segnala di aver visionato già il riferimento bibliografico insieme al gruppo di revisione sistematica (ERT) e che non soddisfa i criteri di inclusione per la valutazione delle prove di efficacia in quanto i dati non sono estraibili.</p> |
| 14 | Dirimè Italia DIR e integrazione di modelli evolutivi APS | - | |

| | | | |
|----|---------------|---|--|
| 15 | L'Aliante OdV | <p>Non ci sembra utile usare antiepilettici per i disturbi dell'umore, dato che non ci sono pubblicazioni di risultati positivi nelle persone con autismo</p> | <p>Il <i>Panel</i> si è espresso a sfavore dei farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore in adulti con ASD e aggiunge nelle note “questa raccomandazione non si applica ad adulti con comorbidità di epilessia o disturbi dell'umore per i quali si rinvia a Linee Guida di buona qualità”. Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il <i>Panel</i> fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS.</p> <p>Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. 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 Linee Guida sono accessibili attraverso il link https://snlg.iss.it/?cat=59.</p> |
|----|---------------|---|--|

| | | | |
|----|---------------------|---|--|
| 16 | Gruppo Asperger APS | <p>Purtroppo la diagnosi di co-occorrenza di disturbi dell'umore in questa popolazione presenta spesso difficoltà, a volte anche per l'epilessia; nel caso si avesse una diagnosi sbagliata di co-occorrenza, farebbe cadere fuori per sbaglio da questa raccomandazione e non è chiaro se esiste e dove reperire l'eventuale altra linea guida, per questo non è del tutto comprensibile e l'adesione è incerta; inoltre è un vero peccato che non ci sia una raccomandazione nel caso di epilessia, dato che questa popolazione ha la prevalenza più alta di epilessia ed è persino la prima causa di morte</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> <p>Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione delle comorbidità negli adulti con disturbo dello spettro autistico, il <i>Panel</i> fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS.</p> <p>Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando il sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS. 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 Linee Guida sono accessibili attraverso il link https://snlg.iss.it/?cat=59.</p> <p>Il <i>Panel</i> delle LG all'inizio del percorso di lavoro ha dovuto selezionare a quali aspetti indirizzare le risorse disponibili. A tale scopo è stato seguito un percorso di prioritizzazione strutturato che ha determinato il numero e la tipologia esatta di quesiti sui quali focalizzare la Linea Guida.</p> <p>Per fornire risposte a seconda delle tipologie di disturbi epilettici ed epilettiformi, il</p> |
|----|---------------------|---|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p><i>Panel</i> avrebbe dovuto avere a disposizione molteplici PICO che valutassero oltre gli interventi farmacologici (con diverse molecole) anche altri tipi di intervento non farmacologici e la combinazione tra questi.</p> <p>Infine, si segnala che il <i>Panel</i> ha prioritizzato un quesito di prevalenza sulle co-occorrenze e che i risultati saranno riportati in appendice del documento finale di pubblicazione delle Linee Guida.</p> <p>.</p> |
|--|--|--|---|

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

L'analisi dei dati sui giudizi espressi dagli Stakeholder che hanno partecipato alla consultazione pubblica sulle raccomandazioni formulate dal Panel di esperti della Linee Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, sono state accolte dai membri del Panel e sono state elaborate dai *content expert* e l'intero gruppo di lavoro. I materiali presentati in sede di revisione hanno tenuto conto di quei commenti, ritenuti dai membri del Panel, validi e implementabili. Tuttavia non si evidenziano particolari aree di criticità relativamente alla chiarezza dell'intervento, alla possibilità di misurare l'applicazione della raccomandazione, alla valutazione della forza della raccomandazione e della qualità delle prove.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento dei disturbi dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di non usare farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore in adulti con ASD senza comorbidità di epilessia o disturbi dell'umore (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Note: questa raccomandazione non si applica ad adulti con comorbidità di epilessia o disturbi dell'umore per i quali si rinvia a Linee Guida di buona qualità. (si faccia riferimento alle Lg pubblicate su SNLG di ISS).

Bibliografia

1. Accardino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(7):937-52. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1154536>
2. Ajram L, Horder J, Mendez MA, Brennan L, Galanopoulos A, Zinkstok J, et al. Pharmacological modulation of excitatory/inhibitory balance in autism spectrum disorder. *European neuropsychopharmacology* 2015;25;S1: S61. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30009-2](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30009-2)
3. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(5):527-34. <https://doi.org/10.1023/a:1025883612879>
4. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarnphare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(12):1672-81. doi: 10.1097/00004583-199512000-00018
5. 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. Arztbl. Int.* 2014;111(3):25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0025>
6. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):2551-63. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.028>
7. Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. *L'encephale.* 2002;28(3 Pt 1):248-54. PMID: 12091786
8. Beherec L, Quilici G, Rosier A, Gerardin P, Campion D, Guillain O. [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *Encephale.* 2014;40(2):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>
9. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2013;35(2):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.015>
10. Bowker A, D'Angelo NM, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(10):1373-82. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1164-y>

11. Brondino N, Fusar-Poli L, Panisi C, Damiani S, Barale F, Politi P. Pharmacological Modulation of GABA Function in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Human Studies. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(3):825-39. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2619-y>
12. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>
13. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(12):3063-71. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2170-2>
14. Carminati GG, Gerber F, Darbellay B, Kosel MM, Deriaz N, Chabert J, et al. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:85-95. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.002>
15. CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf
16. Duggal HS. Mood stabilizers in Asperger's syndrome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001;35(3):390-1. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.0905h.x>
17. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(2):130-46
18. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(9):1339-49. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0750-3>
19. Frye RE, Rossignol D, Casanova MF, Brown GL, Martin V, Edelson S, et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health.* 2013;1:31. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00031>
20. Frye RE. Clinical potential, safety, and tolerability of arbaclofen in the treatment of autism spectrum disorder. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:69-76. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S39595>
21. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard CG, et al. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine.* 2016;34(11):1335-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.008>

22. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil.* 2006;27(1):70-84. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.12.002>
23. Guglielmo R, Ioime L, Grandinetti P, Janiri L. Managing disruptive and compulsive behaviors in adult with autistic disorder with gabapentin. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(2):273-4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318285680c>
24. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(1-2):19-24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.00995.x>
25. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(4):990-8. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>
26. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology.* 2014;231:999-1009. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3263-x>
27. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD003499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003499.pub3>
28. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):8-28. <https://doi.org/10.1111/acps.12644>
29. Kapetanovic S. Oxcarbazepine in youths with autistic disorder and significant disruptive behaviors. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):832-3. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.832>
30. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep.* 2012;64(6):1291-304. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70927-1](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70927-1)
31. Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunsky Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(9):486-93. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0011>
32. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12(4):311-21. <https://doi.org/10.1089/104454602762599853>

33. Leonard HL. Oxcarbazepine (Trileptal) treatment for autism and disruptive behaviors. *Brown University Child & Adolescent Psychopharmacology Update*. 2007; (9):5: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpu.20045>
34. Limbu B, Deb S, Roy M, Lee R, Roy A, Taiwo O. Randomised controlled trials of mood stabilisers for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2022;8(2):e52. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.18>
35. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121(3):e441-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>
36. Masuda F, Miyazaki T, Nakajima S, Tsugawa S, Wada M, Tarumi R, et al. A systematic review and meta-analysis on excitability and inhibitory imbalance of the motor cortex as indexed with TMS in autism spectrum disorder. *Brain Stimulation* 12 (2019) 385e592395 p. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.270>
37. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):1011-21. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3140-7>
38. Nct, 2018. King's College London. Shifting Brain Excitation-Inhibition Balance in Autism Spectrum Disorder (cannabidiol). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03537950. Updated May 25, 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537950>
39. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(3):348-55. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.17303>
40. Owley T. The pharmacological treatment of autistic spectrum disorders. *CNS Spectr*. 2002;7(9):663-9. <https://doi.org/10.1017/s109285290002215x>
41. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*. 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>
42. Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. *Am Fam Physician*. 2006;73(12):2175-83.
43. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(8):1398-405.

44. 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;21(4):440-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00012>
45. Schür RR, Draisma LW, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MG, Joëls M, et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(9):3337-52. <https://doi.org/10.1002/hbm.23244>
46. STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6
47. Unwin GL, Deb S. Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinicians' consensus survey. *Am J Ment Retard.* 2008;113(1):19-31. <https://doi.org/10.1352/06-034.1>
48. WHO 2022. World Health Organization. Autism spectrum disorders. 2022. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. last visited 23/10/22
49. Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, et al. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(9):3051-60. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3562-5>
50. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):671-81. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.671>

FARMACI PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA

Quesito

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina?

Protocollo revisione sistematica

Popolazione 1:

Adulti con ASD, senza comorbidità di ADHD, che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e che presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Popolazione 2:

Adulti con ASD e comorbidità di ADHD, che necessitano di differenti livelli di supporto (necessità di supporto, necessità di supporto consistente, necessità di supporto molto consistente) e che presentano diversi livelli di abilità intellettive e linguistiche (presenza/assenza di disabilità intellettiva, presenza/assenza di compromissione linguistica). Sottogruppi: genere, capacità linguistiche, intervalli di età cronologica, profilo adattivo e psicoeducativo, profilo neuropsicologico e cognitivo, profilo sensoriale, profilo motorio.

Intervento:

amfetamina, dexamfetamina, metamfetamina, pemolina, modafinil, fenozolone, atomoxetina, fenetillina, dexmetilfenidato, lisdexamfetamina, armodafinil, caffea, piracetam, fipexide, citicolina, oxiracetam, pirisudanolo, linopirdina, nizofenone, aniracetam, acetilcarnitina, idebenone, prolintano, pipradolo, pramiracetam, adrafinil, vinpocetina, mebicar, phenibut.

Confronto:

No farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina

Esiti (*outcomes*):

Gli esiti considerati in questa revisione sistematica sono stati ritenuti dal *Panel* della linee-guida di grande rilevanza per adulti con ASD. Sono stati identificati in accordo con i metodi descritti nel manuale ISS e sono il risultato di un processo di gruppo condotto utilizzando lo strumento di sviluppo di linee guida GRADEpro che include la generazione e la valutazione dei risultati su una scala a 9 punti. Gli esiti con un punteggio medio da 6,33 a 9 sono stati

considerati critici, da 3,33 a 6,32 importanti, da 1 a 3,32 non importanti per il processo decisionale.

Esiti Popolazione 1:

- Qualità della vita (QOL);
- Sintomi ADHD;
- Funzionamento generale;
- Comportamento problema - Autoaggressività;
- Disturbi del sonno;
- Narcolessia;
- Sintomi depressivi;
- *Drop-out*;
- *Drop-out* dovuti ad eventi avversi;
- Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso);
- Vertigini;
- Sonnolenza;
- Mal di testa;
- Insonnia;
- Nausea;
- Tremore;
- Suicidio.

Esiti Popolazione 2:

- Qualità di vita (QOL);
- Sintomi ADHD;
- Funzionamento generale;
- Comportamento problema - Autoaggressività;
- Disturbi del sonno;
- Narcolessia;
- Sintomi depressivi;
- *Drop-out*;
- *Drop-out* dovuti ad eventi avversi;

- Eventi avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso);
- Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni);
- Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico);
- Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie);
- Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione);
- Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico);
- Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico);
- Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca);
- Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso);
- Vertigini;
- Sonnolenza;
- Mal di testa;
- Insonnia;
- Nausea;
- Tremore;
- Suicidio.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulla popolazione ASD consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, PsycINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 27 settembre 2022, senza limitazione di lingua.

Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati, inoltre, ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ricerca sistematica delle fonti

Pubmed 27/9/2022

#1 (Pdd[Title/Abstract] OR "PDD NOS"[Title/Abstract] OR ASD[Title/Abstract] OR "Kanner syndrome"[Title/Abstract] OR "Kanner syndromes"[Title/Abstract] OR asperger*[Title/Abstract] OR "Pervasive development "[Title/Abstract]) OR "Pervasive developmental"[Title/Abstract]) AND (amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexamethylphenidate OR lisdexamfetamine OR armodafinil OR caffeine piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR piritubanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vinpocetina OR mebicar OR phenibut OR OR "psycho stimulant" OR "psycho stimulants" OR "psychostimulants" OR "psychostimulant") AND adult*
OR
#2 "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] AND ((amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexamethylphenidate OR lisdexamfetamine OR armodafinil OR caffeine piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR piritubanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vinpocetina OR mebicar OR phenibut OR "psycho stimulant" OR "psycho stimulants" OR "psychostimulants" OR "psychostimulant") AND adult[MeSH]))

#1 or #2

Embase 27/09/2022

#6 #5 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)

#5 #3 AND #4

#4 amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexmethylphenidate OR lisdexamfetamine OR armadafinil OR caffeine OR piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR pirisudanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vincocetine OR mebicar OR phenibut OR 'psycho stimulant' OR 'psycho stimulants' OR 'psychostimulants' OR 'psychostimulant'

#3 #1 OR #2

#2 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger syndrome'/exp OR 'autism'/de

#1 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab OR 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab OR pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab OR autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Cochrane Library 27/09/2022

#1MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees

#2autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

#3pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab

#4'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab

#5asperger*:ti,ab

#6'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab

#7#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexmethylphenidate OR lisdexamfetamine OR armadafinil OR caffeine piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR pirisudanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vincocetine OR mebicar OR phenibut OR "psycho stimulant" OR "psycho stimulants" OR "psychostimulants" OR "psychostimulant"

#9#7 and #8 and adult*

Cinahl 27/09/2022

S8 S6 AND S7

S7 adult*

S6 S4 AND S5

S5 amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexmethylphenidate OR lisdexamfetamine

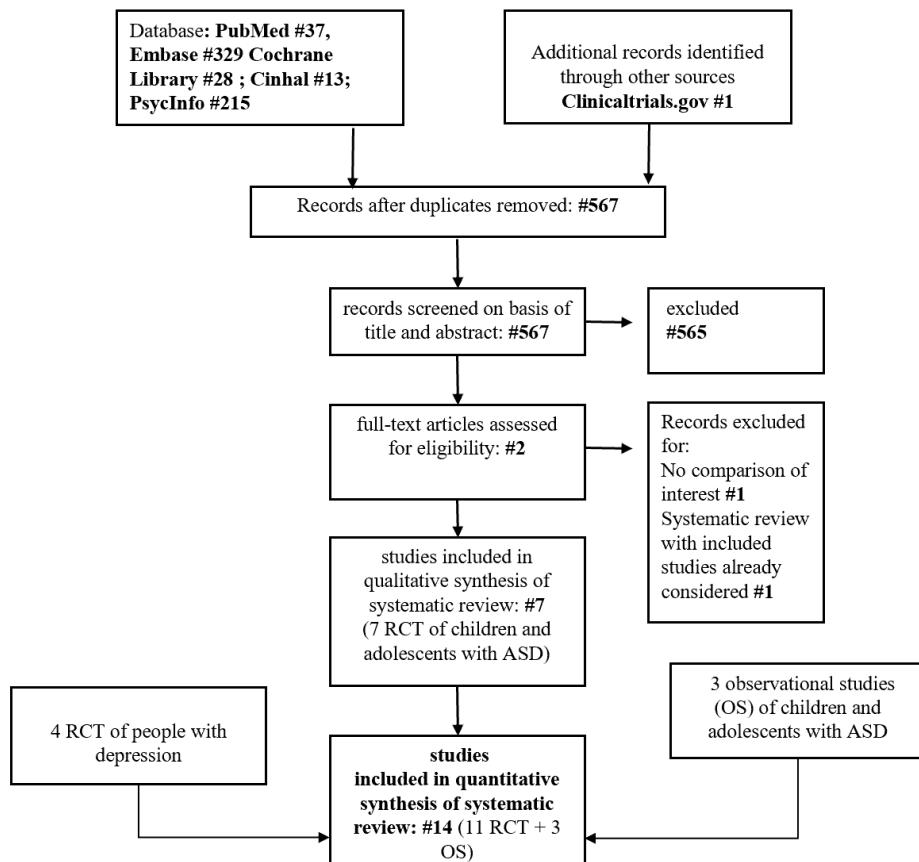
OR armodafinil OR caffeine piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR
pirisudanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone
OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vinpocetine OR mebicar OR
phenibut OR "psycho stimulant" OR "psycho stimulants" OR "psychostimulants" OR
"psychostimulant"
S4 S1 OR S2 OR S3
S3 "Kanner syndrome" OR "Kanner syndromes" OR asperger* OR "Pervasive development "
OR "Pervasive developmental"
S2 Pdd OR "PDD NOS" OR ASD
S1 (MH "Asperger Syndrome") OR (MH "Autistic Disorder") OR (MH "Pervasive
Developmental Disorder-Not Otherwise Specified")

PsycINFO 27/09/2022

S1MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders")
S3'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner
syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic*
S4(S1 OR S3)
S5'amphetamine OR dexamphetamine OR methamphetamine OR pemoline OR modafinil OR
fenozolone OR atomoxetine OR fenetylline OR dexmethylphenidate OR lisdexamfetamine
OR armodafinil OR caffeine piracetam OR fipexide OR citicoline OR oxiracetam OR
pirisudanol OR linopirdine OR nizofenone OR aniracetam OR acetylcarnitine OR idebenone
OR prolintane OR pipradrol OR pramiracetam OR adrafinil OR vinpocetine OR mebicar OR
phenibut OR "psycho stimulant" OR "psycho stimulants" OR "psychostimulants" OR
"psychostimulant"
S6(S4 and S5)
S7S6 AND age.exact("Adulthood (18 Yrs & Older)")

Processo di selezione degli studi e risultati

Prisma flow chart- Popolazione 1: ASD senza comorbidità di ADHD

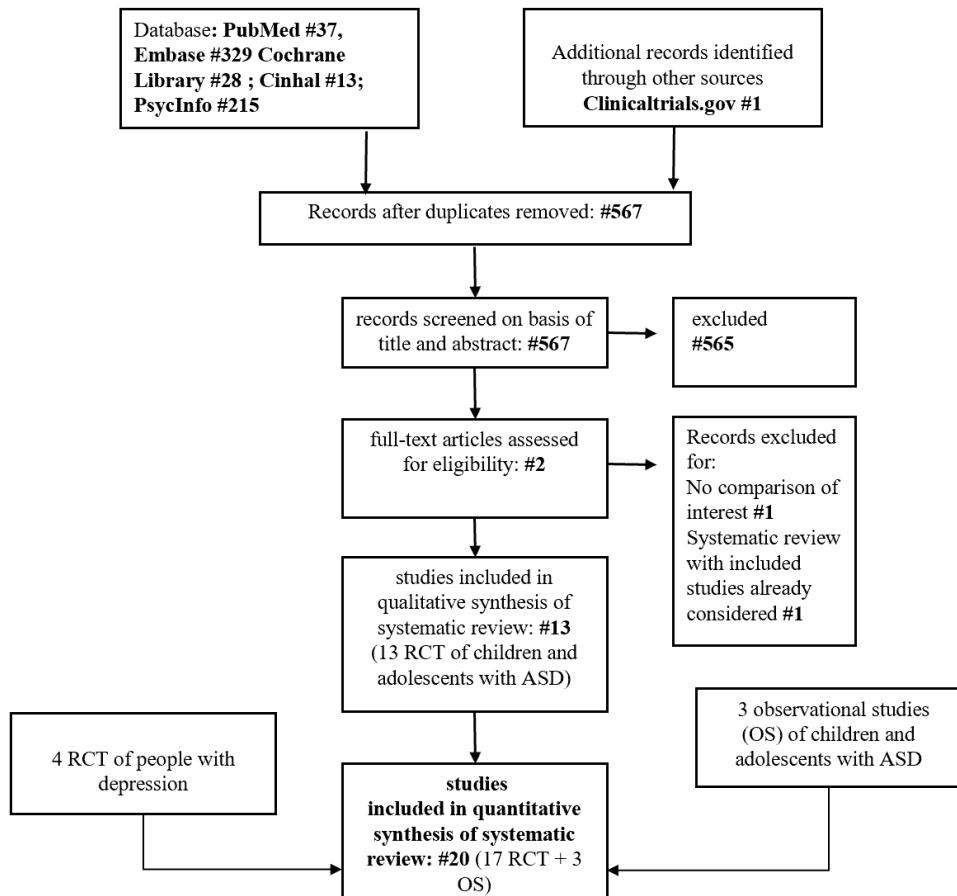


Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD senza ADHD;
- Intervento: farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina;
- Confronto: no farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina;

- *Outcome*: Qualità della vita (QOL); Sintomi ADHD; Funzionamento generale; comportamento problema - Autoaggressività; Disturbi del sonno; Narcolessia; Sintomi depressivi; *Drop-out*; *Drop-out* dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Vertigini; Sonnolenza; Mal di testa; Insomnia; Nausea; Tremore; Suicidio.
- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato, studio osservazionale con gruppo di controllo.

Prisma flow chart Popolazione 2: ASD con comorbidità di ADHD



Nota: viene riportata come ragione di esclusione dello studio il primo criterio d'inclusione non soddisfatto, con il seguente ordine:

- Popolazione: adulti con ASD senza ADHD;
- Intervento: farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina;
- Confronto: no farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina;
- Outcome: Qualità di vita (QOL); Sintomi ADHD; Funzionamento generale; Comportamento problema - Autoaggressività; Disturbi del sonno; Narcolessia;

Sintomi depressivi; *Drop-out*; *Drop-out* dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni); Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca); Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Vertigini; Sonnolenza; Mal di testa; Insonnia; Nausea; Tremore; Suicidio.

- Disegno di studio: revisione sistematica, studio randomizzato controllato, studio osservazionale con gruppo di controllo.

Tabella studi esclusi valutazione

| Referenza | Motivo di esclusione |
|---|---|
| Danforth, A. L., et al. (2018). "Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study." <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 235(11): 3137-3148 | Confronto errato |
| Rodrigues R, Lai MC, Beswick A, Gorman DA, Anagnostou E, Szatmari P, et al. Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>J Child Psychol Psychiatry</i> . 2021;62(6):680-700. | Revisione sistematica su bambini e adolescenti con comorbidità di ADHD che include già tutti i lavori considerati |

Adulti con ASD senza comorbidità di ADHD

Evidence to Decision Framework (EtD)

Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina *vs* non utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina?

| | |
|--------------------------------|---|
| Popolazione: | Adulti con ASD senza comorbidità di ADHD |
| Intervento: | Psicostimolanti e/o atomoxetina |
| Confronto: | No psicostimolanti e/o atomoxetina |
| Esi principali: | Qualità della vita (QOL); Sintomi ADHD; Funzionamento generale; Comportamento problema - Autoaggressività; Disturbi del sonno; Narcolessia; Sintomi depressivi; <i>Drop-out</i> ; <i>Drop-out</i> dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Vertigini; Sonnolenza; Mal di testa; Insomnia; Nausea; Tremore; Suicidio |
| Setting: | Ambulatoriale e Ospedaliero |
| Prospettiva: | Servizio Sanitario Nazionale |
| Background: | LINEA GUIDA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO NEGLI ADULTI |
| Conflitti di interesse: | La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata. Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi. Membri assenti: Mauro Andreoli. Serenella Grittani. |

| Problema | | |
|--|--|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì | Gli individui nello spettro autistico spesso presentano altre condizioni concomitanti, tra cui l'epilessia, la depressione, l'ansia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Posey <i>et al.</i> , 2008). | |

| <p>e si</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Si ○ Varia ○ Non so | <p>Tali disturbi spesso impongono un carico emotivo ed economico significativo sia per le persone con queste condizioni e sia per le loro famiglie. Prendersi cura delle PcASD può essere impegnativo, specialmente laddove l'accesso ai servizi e al supporto è inadeguato (WHO, 2022).</p> <p>Gli psicostimolanti vengono comunemente utilizzati nel trattamento dell'ADHD (Patra <i>et al.</i>, 2019; Sturman <i>et al.</i>, 2017). Le stime di prevalenza suggeriscono che 11-14% degli individui con ASD sono trattati per i sintomi di ADHD con psicostimolanti (Aman <i>et al.</i>, 2003; Aman <i>et al.</i>, 1995; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Martin <i>et al.</i>, 1999). Rispetto all'utilizzo degli psicostimolanti è stata 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 <i>et al.</i>, 2019).</p> | |
|---|---|---------------------------|
| Effetti desiderabili | | |
| <p>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so | <p>La strategia di ricerca ha identificato 567 documenti dopo rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessun studio rispondeva a tutti i criteri di inclusione ed è stato inserito per la valutazione degli effetti desiderabili.</p> | |
| Effetti indesiderabili | | |
| <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>La strategia di ricerca specifica per PcASD adulte ha identificato 567 documenti dopo rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessuno studio rispondeva a tutti i criteri di inclusione.</p> <p>Sono stati, invece, inclusi studi clinici randomizzati sull'uso di psicostimolanti in bambini ed adolescenti con ASD con o senza ADHD che riportavano dati sugli eventi avversi.</p> <p>Dopo aver applicato i suddetti criteri di inclusione sono state estratte le informazioni da 7 studi randomizzati con un totale di 439 partecipanti.</p> <p>Di questi:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Atomoxetina vs placebo: 4 RCT paralleli (Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct 2007), per un totale di 329 partecipanti; b) Clonidina vs placebo: 1 RCT (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) <i>cross-over</i> (studio incrociato), composto da 8 partecipanti; d) Guanfacina vs placebo: 1 RCT (Scalhill <i>et al.</i>, 2015), parallelo, un totale di 62 partecipanti; e) Piracetam vs placebo: 1 RCT (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008), parallelo, un totale di 40 partecipanti; <p>I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,5 anni.</p> <p>I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (1 studio), DSM-IV (3 studi), DSM-IV TR (1 studio). Due studi riportavano l'uso di scale di supporto alla diagnosi, quali l'<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> (ADI-R), e il <i>Childhood Autism Rating Scale</i> (CARS)</p> <p>Due studi (Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007) hanno incluso solo bambini ed adolescenti ASD che avevano una comorbidità con l'ADHD, mentre altri due (Handen <i>et al.</i>, 2015; Scalhill <i>et al.</i>, 2015) hanno incluso solo pazienti con livelli elevati di iperattività, impulsività o inattenzione, valutate con strumenti, quali <i>The Swanson, Nolan and Pelham Teacher and Parent Rating Scale</i> (SNAP), <i>aberrant behavior checklist</i> (ABC)-iperattività. Un solo studio (Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018) ha</p> |
|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>escluso a priori bambini e adolescenti ASD con comorbidità ADHD.</p> <p>La dimensione del campione variava da 8 (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) a 128 (Handen <i>et al.</i>, 2015) partecipanti, con una dimensione media del campione di 62,7 (DS=39,4). La durata dei periodi di trattamento variava da 1 a 10 settimane, con una durata mediana di 5 settimane.</p> <p>Quattro studi reclutavano pazienti negli USA, due in Iran e uno in Olanda.</p> <p>Successivamente sono stati cercati dati provenienti da studi non randomizzati su una popolazione di bambini ed adolescenti con o senza ADHD. La ricerca ha restituito una revisione sistematica (Storebø <i>et al.</i>, 2018) che ha analizzato gli eventi avversi associati al trattamento con metilfenidato per bambini e adolescenti con ADHD in studi non randomizzati. Sono stati inclusi tre studi che riportavano dati di eventi avversi (Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Inoltre, sono stati cercati dati di studi provenienti da studi randomizzati e l'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina su una popolazione adulta non necessariamente con ASD. È stata identificata una revisione sistematica che ha analizzato gli eventi avversi associati all'uso degli psicostimolanti in una popolazione adulta con depressione (Candy <i>et al.</i>, 2008). Quattro studi inclusi nella <i>review</i> hanno riportato dati sugli eventi avversi (Elizur <i>et al.</i>, 1979; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Wheatley, 1969).</p> <p>Sono stati pertanto inclusi un totale di quattordici studi: sette studi clinici randomizzati che comprendevano bambini e adolescenti ASD con e senza ADHD (Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008), tre studi non randomizzati su una popolazione</p> | |
|--|---|--|

| | di bambini ed adolescenti con ADHD (Hemmer <i>et al.</i> , 2001; Shin <i>et al.</i> , 2016; Shyu <i>et al.</i> , 2015), quattro studi in una popolazione adulta con depressione (Elizur <i>et al.</i> , 1979; Rickels <i>et al.</i> , 1972; Rickels <i>et al.</i> , 1970; Wheatley, 1969). | |
|---|--|---------------------------|
| Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | Complessivamente la fiducia nelle prove è molto bassa. Ciò è dovuto principalmente alla presenza di problemi metodologici degli studi inclusi, una forte eterogeneità e una scarsa numerosità campionaria per alcuni esiti. Alcuni <i>outcome</i> erano a rischio di <i>bias</i> di attrito (perdite importanti e sbilanciate di partecipanti al <i>follow up</i>), <i>bias</i> di selezione (randomizzazione non adeguata o non chiara) e di <i>selective outcome reporting</i> (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi). | |
| Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? | | |
| | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> e inclusi due studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Entrambi i lavori valutavano, tramite sondaggio via mail, il grado di soddisfazione percepita per diverse classi di farmaci psicoattivi, da individui con disturbo dello spettro autistico, in due Stati degli USA (Ohio e North Carolina). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione rispetto ai farmaci utilizzando una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). I limiti di entrambi gli studi possono essere sintetizzati in un tasso di risposta inferiore al 50%, dovuto al fatto che l'età</p> | |

| <ul style="list-style-type: none"> o Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>media dei rispondenti alla <i>survey</i> variava tra i 13 e i 15 anni (<i>range</i> tra 2 e 56 anni). Le risposte alla <i>survey</i>, quindi, erano per la maggior parte date dai genitori. Nella tabella seguente si mostrano le valutazioni medie (da buone a peggiori) per ogni Stato e classe del grado di soddisfazione del farmaco percepito dagli individui con ASD e dai genitori.</p> <p>Tabella 1: soddisfazione del farmaco</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autore, anno</th><th>Regione (Paese)</th><th>N° partecipanti</th><th>Rango di età</th><th>Grado di soddisfazione del farmaco</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langworthy-Lam 2002</td><td>North Carolina (Stati Uniti)</td><td>1538</td><td>3 a 56 anni</td><td>(1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto)</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td> 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 </td></tr> <tr> <td>Aman 2003</td><td>Ohio (Stati Uniti)</td><td>417</td><td>2 a 46 anni</td><td> 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.008 7) sedativo/ansolitici=2.050 stabilizzatori dell'umore=2.300 </td></tr> </tbody> </table> <p>Inoltre, Langworthy-Lam e colleghi (2003) hanno utilizzato un modello di regressione logistica multivariata per analizzare la relazione tra le caratteristiche demografiche degli individui e l'uso degli psicostimolanti. Un maggiore utilizzo degli psicostimolanti e/o atomoxetina è risultato essere associato a una classe di età inferiore (classi di età considerate 0-6, 7-13, 14-20, >21) (*OR: 0,960); un livello meno severo nella sintomatologia dell'autismo (lieve, moderata, severa) (*OR: 7,643) e a una gravità della disabilità intellettuale da assente a moderata (assente, lieve, moderata, severa) (*OR: 1,609).</p> <p>*Intervallo di confidenza non riportato.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scabhill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> | Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco | Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) | | | | | 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 | Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 417 | 2 a 46 anni | 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.008 7) sedativo/ansolitici=2.050 stabilizzatori dell'umore=2.300 | |
|---|--|-----------------|-----------------|---|--------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------|------|-------------|--|--|--|--|--|--|-----------|--------------------|-----|-------------|---|--|
| Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 417 | 2 a 46 anni | 1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.008 7) sedativo/ansolitici=2.050 stabilizzatori dell'umore=2.300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento. | |
|--|--|--|
| Bilancio degli effetti | | |
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so | <p>Non sono stati riscontrati studi per valutare eventuali effetti desiderabili.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, l'utilizzo degli psicostimolanti e/o atomoxetina rispetto al non utilizzo ha aumentato il numero di eventi avversi. Gli esiti che hanno valutato eventi avversi come vertigini, sonnolenza, mal di testa, insonnia, nausea, tremore sono risultati non statisticamente significativi, evidenziando una non differenza tra psicostimolanti e/o atomoxetina e placebo. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa e molto bassa.</p> <p>Incertezze esistono inoltre su una possibile riduzione dei sintomi depressivi, narcolessia e suicidio.</p> | <p>Il <i>Panel</i> ha discusso che il bilancio degli effetti sembra differire nel sottogruppo con ADHD e che il rapporto effetti desiderabili/indesiderabili potrebbe essere più grande. Alcuni membri del <i>Panel</i> ritengono che la frequenza sconosciuta degli effetti collaterali (assenza di prove di buona qualità) suggerisca che il bilancio è a favore del confronto. Per il sottogruppo di persone ASD con ADHD il giudizio era</p> |

| | | |
|---|---------------------|---|
| | | <p>“Probabilmente è in favore dell’intervento”.</p> <p>Per il sottogruppo di persone ASD senza ADHD il giudizio era “Probabilmente è in favore del confronto”.</p> <p>Nel processo di revisione della raccomandazione, il <i>Panel</i> ha esaminato gli effetti collaterali ottenuti da altre popolazioni in studi RCT. Il <i>Panel</i> ha giudicato gli effetti indesiderabili come moderati nella popolazione senza ADHD.</p> |
| <p>Risorse necessarie</p> <p>Qual è l’entità delle risorse necessarie (costi)?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi Risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di analisi farmacoeconomiche relative all'impiego di psicostimolanti e/o atomoxetina in persone ASD è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>A titolo conoscitivo può essere utile citare che sono state invece reperite delle valutazioni in merito all'uso di psicostimolanti e/o atomoxetina nell'ADHD. Fra queste, uno studio retrospettivo di coorte (Greven <i>et</i></p> | |
|---|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p><i>al., 2017)</i> condotto in Germania, con la tecnica della corrispondenza del punteggio di propensione, in persone di età 6-17 anni (n=737) trattati nel periodo 2006-2010, ha evidenziato un maggior consumo di risorse con Atomoxetina vs Metilfenidato in termini di:</p> <ul style="list-style-type: none"> · prescrizioni (20,9 vs 15,7; P<0,001); · visite ambulatoriali (10,1 vs 8,3; P<0,001); · costi sanitari (€1.144 vs €541; P<0,001). <p>Utilizzo degli psicostimolanti e/o atomoxetina</p> <p>Una indagine condotta alla fine degli anni '90-inizio 2000 nel North Carolina (USA) sulla prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nei disturbi dello spettro autistico aveva evidenziato come il 13,9% di 1.538 pazienti fosse stato trattato con stimolanti, farmaci più frequentemente impiegati dopo antidepressivi e antipsicotici (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Un recente revisione della letteratura, sui farmaci prescritti per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD), ha evidenziato come gli psicostimolanti continuino a rappresentare la classe più frequentemente prescritta dopo gli antipsicotici (Jobski <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Considerando che non sono disponibili farmaci specifici per ASD, è raccomandabile fare riferimento a dati prescrittivi propri di ciascuna nazione. Una indagine multinazionale ha valutato le prescrizioni registrate su banca dati IMS MIDAS nel periodo 2010-2012 in diversi paesi, fra cui l'Italia (Hsia <i>et al.</i>, 2014). Sebbene globalmente gli psicostimolanti e/o atomoxetina si siano collocati al secondo posto come frequenza prescrittiva, il loro impiego appare minimo in Italia sia nei pazienti adulti che di età ≤18 anni.</p> <p>Il Metilfenidato è il farmaco più prescritto, in particolare in Germania, Spagna e Canada (Bachmann <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Analisi dei costi</p> <p>Le stime dei costi mensili sono state condotte secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Italiano (SSN), computando solo i costi diretti sanitari rimborsati. Non</p> | |
|--|---|--|

| | <p>sono state invece analizzate opzioni terapeutiche differenti, quali i trattamenti non farmacologici, che potrebbero costituire risorse rilevanti a carico del SSN. Relativamente alla lista di principi attivi, sono di seguito riportate 3 tabelle (<i>si veda Tabelle 2, 3, 4</i>).</p> <p>La tabella 2 è relativa ai farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN. Da sottolineare come non siano stati stimati i costi distributivi in caso di Distribuzione per Conto (DPC).</p> <p>Tabella 2: Farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN</p> <table border="1" data-bbox="504 826 949 864"> <thead> <tr> <th>INN</th><th>ATC</th><th>Confezione</th><th>Rimborsa</th><th>PP</th><th>Costo SSN</th><th>Dose (mg)</th><th>Costo SSN/mese</th><th>Nota</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metformina</td><td>N08AA02</td><td>30 cps, 500 mg</td><td>A/PMT</td><td>€ 1,56</td><td>€ 3,61</td><td>20</td><td>€ 72,22</td><td></td></tr> <tr> <td>Metformina</td><td>N08AA02</td><td>30 cps, 500 mg</td><td>non</td><td>€ 1,56</td><td>€ 3,61</td><td>20</td><td>€ 72,24</td><td></td></tr> <tr> <td>Metformina</td><td>N08AA02</td><td>30 cps, 1000 mg</td><td>A/PMT</td><td>€ 27,96</td><td>€ 54,99</td><td>20</td><td>€ 1098,79</td><td></td></tr> <tr> <td>Atorvastina</td><td>N03B01</td><td>28 cps, 100 mg</td><td>A/PMT</td><td>€ 89,63</td><td>€ 54,39</td><td>200</td><td>€ 109,37</td><td></td></tr> <tr> <td>Atorvastina</td><td>N03B01</td><td>28 cps, 100 mg</td><td>A/PMT</td><td>€ 140,13</td><td>€ 86,93</td><td>100</td><td>€ 95,97</td><td>Costo Btpg=100mg</td></tr> </tbody> </table> <p>Fonte dei dati Farmadati, 07/08/2020 A partire da confronti, è stata selezionata la sottocategoria con minore Prezzo al Pubblico (PP). Gli ormoni e i farmaci ormonali sono esclusi dalla tabella. I farmaci con indicazione di riferimento remunerato dal SSN. I farmaci inseriti nel Premiario Operativo Tariffario (POT) sono esclusi in tabellazione diversa (D2) per conto (D2). Il costo a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), senza aggiugere i costi di distribuzione del farmaco, che sono "fatto" per la D2 e variano in rapporto alle regioni per le D2.</p> <p>Nella tabella 3 in fondo al presente documento (sezione: Farmaci per i quali è necessario stabilire o confermare la dose prescritta nell'ASD) sono elencati i farmaci per i quali è necessario stabilire la dose prescritta nell'ASD.</p> <p>Inoltre, poiché la maggior parte non è rimborsata, occorre decidere se sono rimborsati dal SSN per questa indicazione <i>off-label</i>. In assenza delle informazioni richieste l'affidabilità delle stime per questi farmaci può essere definita critica.</p> <p>Nella tabella 4 in fondo al presente documento (sezione: Farmaci non in commercio in Italia) sono riportati i farmaci che non risultano in commercio secondo la banca dati Farmadati (alla data del 5 agosto 2019) o non sono listati.</p> | INN | ATC | Confezione | Rimborsa | PP | Costo SSN | Dose (mg) | Costo SSN/mese | Nota | Metformina | N08AA02 | 30 cps, 500 mg | A/PMT | € 1,56 | € 3,61 | 20 | € 72,22 | | Metformina | N08AA02 | 30 cps, 500 mg | non | € 1,56 | € 3,61 | 20 | € 72,24 | | Metformina | N08AA02 | 30 cps, 1000 mg | A/PMT | € 27,96 | € 54,99 | 20 | € 1098,79 | | Atorvastina | N03B01 | 28 cps, 100 mg | A/PMT | € 89,63 | € 54,39 | 200 | € 109,37 | | Atorvastina | N03B01 | 28 cps, 100 mg | A/PMT | € 140,13 | € 86,93 | 100 | € 95,97 | Costo Btpg=100mg | |
|--|--|---------------------------|----------|---------------------|---------------------------|-----------|----------------|------------------|----------------|------|------------|---------|----------------|-------|--------|--------|----|---------|--|------------|---------|----------------|-----|--------|--------|----|---------|--|------------|---------|-----------------|-------|---------|---------|----|-----------|--|-------------|--------|----------------|-------|---------|---------|-----|----------|--|-------------|--------|----------------|-------|----------|---------|-----|---------|------------------|--|
| INN | ATC | Confezione | Rimborsa | PP | Costo SSN | Dose (mg) | Costo SSN/mese | Nota | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metformina | N08AA02 | 30 cps, 500 mg | A/PMT | € 1,56 | € 3,61 | 20 | € 72,22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metformina | N08AA02 | 30 cps, 500 mg | non | € 1,56 | € 3,61 | 20 | € 72,24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metformina | N08AA02 | 30 cps, 1000 mg | A/PMT | € 27,96 | € 54,99 | 20 | € 1098,79 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atorvastina | N03B01 | 28 cps, 100 mg | A/PMT | € 89,63 | € 54,39 | 200 | € 109,37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atorvastina | N03B01 | 28 cps, 100 mg | A/PMT | € 140,13 | € 86,93 | 100 | € 95,97 | Costo Btpg=100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</p> <p>Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p> <table border="1" data-bbox="298 1567 1283 1646"> <tr> <td data-bbox="298 1567 504 1646">GIUDIZI</td><td data-bbox="504 1567 1108 1646">RICERCA DELLE PROVE</td><td data-bbox="1108 1567 1283 1646">CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</td></tr> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con disturbi dello spettro autistico.</p> | | | | | | | |
|---|--|--|---------|---------------------|---------------------------|---|--|--|
| Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto? | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">GIUDIZI</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">RICERCA DELLE PROVE</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso </td> <td style="padding: 5px;"> <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> </td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </tbody> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | | | | | | | |
| Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità? | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">GIUDIZI</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">RICERCA DELLE PROVE</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità </td> <td style="padding: 5px;"> <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di equità relativo all'impiego di psicostimolanti</p> </td> <td style="padding: 5px;"> Il Panel ritiene che il monitoraggio degli effetti dei </td> </tr> </tbody> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di equità relativo all'impiego di psicostimolanti</p> | Il Panel ritiene che il monitoraggio degli effetti dei |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di equità relativo all'impiego di psicostimolanti</p> | Il Panel ritiene che il monitoraggio degli effetti dei | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so | <p>e/o atomoxetina in persone ASD è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scabhill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>farmaci e degli effetti collaterali sarà più impegnativo in alcune aree e che l'accesso alle cure non sia equo. Non è chiaro però se una raccomandazione sarebbe in grado di cambiare lo stato delle cose quindi l'iniquità potrebbe rimanere.</p> <p>Non si sa inoltre se l'accesso alle cure sarebbe maggiore perché attualmente solo alcuni centri sono in grado di gestire l'intervento.</p> |
|--|--|---|

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali *Stakeholders*?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 29 studi.</p> <p>Sono stati esclusi 24 studi: 4 studi consideravano una popolazione di bambini e adolescenti (Aman <i>et al.</i>,</p> | |

| | | |
|---|---|--|
| <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>2014; Cortese <i>et al.</i>, 2012; Madden <i>et al.</i>, 2017; Yamamoto <i>et al.</i>, 2017), 6 studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Beherec <i>et al.</i>, 2014; Danforth <i>et al.</i>, 2018; Hollway <i>et al.</i>, 2016; Hutchison <i>et al.</i>, 2016; Kronenberg <i>et al.</i>, 2014; Mohammadi <i>et al.</i>, 2011), 10 studi erano revisioni narrative (Aman, 2004; Benvenuto <i>et al.</i>, 2013; Doyle & McDougle, 2012; Elbe & Lalani, 2012; Francis, 2005; Ji & Findling, 2016; Nash & Carter, 2016; Owley, 2002; Prater & Zylstra, 2006; Venkat <i>et al.</i>, 2012), 4 studi non consideravano gli psicostimolanti e/o atomoxetina come intervento (Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Rossignol, 2009; Stigler <i>et al.</i>, 2010; Treister <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Sono stati inclusi 6 studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Bachmann <i>et al.</i>, 2013; Dalsgaard <i>et al.</i>, 2013; Green <i>et al.</i>, 2006; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Murray <i>et al.</i>, 2014) che valutano la prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo. Inoltre, sono stati esaminati gli studi inclusi nella revisione di Jobski e collaboratori (2017) e sono stati identificati quegli studi che avevano una popolazione adulta e che riportavano dati dell'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina. Sono stati identificati un totale di 9 nuovi studi (Aman <i>et al.</i>, 1995; Esbensen <i>et al.</i>, 2009; Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Khanna <i>et al.</i>, 2013; Lake <i>et al.</i>, 2014; Mandell <i>et al.</i>, 2008; Nickels <i>et al.</i>, 2008; Oswald & Sonenklar, 2007; Witwer & Lecavalier, 2005). L'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina variava dal 2,35% al 52,4%, con valori inferiori al 15% osservati nella maggior parte dei casi (in un totale di 10 dei 15 studi considerati). Gli psicostimolanti più utilizzati erano il metilfenidato, la destroamfetamina e i sali di anfetamine.</p> <p>Nella tabella 5 in fondo al presente documento (sezione: utilizzo degli psicostimolanti) è riportato l'utilizzo degli psicostimolanti e il tipo di farmaco più utilizzato riportato in ogni studio.</p> <p>Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento, sono inoltre stati estratti i dati relativi ai <i>drop-out</i> dovuti a qualsiasi causa e ai <i>drop-out</i> dovuti ad eventi avversi negli studi inclusi per valutare l'efficacia e la sicurezza.</p> | |
|---|---|--|

| | | |
|---|---|---------------------------|
| | <p>I risultati dell'analisi dei dati riportati negli RCT inclusi sono riportati nella tabella che segue. Per ulteriore approfondimento dei risultati si veda la tabella "Utilizzo degli psicostimolanti". Inoltre, sono stati valutati i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>"Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both"</i> (STOMP, 2021), un progetto nazionale britannico contro la sovrasonministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, dagli psichiatri, dagli infermieri, dagli psicologi, dai farmacisti, dai terapisti e dagli educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). atomoxetina.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina, 39 delle 945 richieste esaminate avevano la prescrizione di almeno uno psicostimolante e/o atomoxetina al momento della indagine. 26 delle 39 richieste (67%) hanno riferito che il paziente aveva una diagnosi per la quale sono normalmente indicati gli psicostimolanti e/o atomoxetina.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
| <p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in <i>full-text</i>. Nessuno studio di fattibilità relativo all'impiego di psicostimolanti e/o atomoxetina in persone ASD è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione degli effetti indesiderabili (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harterkamp <i>et al.</i>, 2012; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; ; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Scabhill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>Il Panel osserva che ci sono degli ostacoli nell'attuazione del processo, dovuti ai regolamenti che limitano la prescrizione degli interventi e l'accesso ad essi.</p> <p>Il Panel ha ampiamente discusso questa dimensione.</p> <p>Il Panel ha anche sottolineato che i farmaci devono essere rivalutati dopo brevi periodi di tempo a causa di possibili effetti collaterali.</p> <p>L'atomoxetina richiede che l'erogazione del farmaco venga effettuata da centri autorizzati alla prescrizione, che possano predisporre un piano terapeutico.</p> |
|--|---|---|

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| | | Ciò può creare degli ostacoli. |
|--|--|-----------------------------------|

Riassunto dei giudizi

| | GIUDIZI | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|--|---|-----------------------------|---------|-------------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variano | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variano | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | È in favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi molto elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |

| | | GIUDIZI | | | | | | |
|---------------|-----------------|-------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|--------------|--------|--|
| EQUITA' | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so | |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so | |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so | |

Tipo di raccomandazione

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento ● | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○ | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○ |
|--|--|---|---|---|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Silvia Minozzi, Marien Gonzalez Lorenzo, Ivan Moschetti, Vanna Pistotti.

Data: 27/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD senza comorbidità di ADHD, si dovrebbero utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero.

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Valutazione della qualità | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci stimolanti | No farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |

Disturbi del sonno (valutato con: CSHQ - Insomnia (studi paralleli); Scala da: 27 a 81)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-----------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^a | grave ^b | nessuno | 30 | 32 | - | SMD 0,08 maggiore (-0,17 inferiore a 0,33 maggiore) | ⊕○○ BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-----------|---------|

Disturbi del sonno (valutato con: Symptoms Checklist - Insomnia (studi cross-over))

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|---|---|---|--|-----------------|---------|
| 1 ² | studi randomizzati | grave ^c | non importante | grave ^a | grave ^b | nessuno | 8 | 8 | - | SMD 0,08 maggiore (-0,54 inferiore a 0,7 maggiore) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|---|---|---|--|-----------------|---------|

Narcolessia - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|

Sintomi depressivi - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|

Drop-out (follow up: medio 8,5 settimane; valutato con: Numero di pazienti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|------------|
| 6 ^{1,3,4,5,6,7} | studi randomizzati | grave ^d | non importante | grave ^a | molto grave ^e | nessuno | 21/211 (10,0%) | 23/216 (10,6%) | RR 1,04 (0,49 a 2,22) | 0 meno per 100 (da 5 meno a 13 più) | ⊕○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |
|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|------------|

Drop-out dovuti ad eventi avversi

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci stimolanti | No farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 6 ^{1,3,4,5,6,7} | studi randomizzati | grave ^d | non importante | grave ^a | molto grave ^e | nessuno | 12/211 (5,7%) | 10/216 (4,6%) | RR 1,96 (0,37 a 10,41) | 4 più per 100 (da 3 meno a 44 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |

Eventi avversi (follow up: medio 8,5 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|---------|
| 5 ^{1,3,4,5,6} | studi randomizzati | molto grave ^f | molto grave ^g | grave ^a | molto grave ^e | nessuno | 166/190 (87,4%) | 149/194 (76,8%) | RR 1,16 (0,92 a 1,46) | 12 più per 100 (da 6 meno a 35 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|---------|

Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: intervallo 5 settimane a 12 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|---------|---------------|-------------|------------------------|---|---------------|---------|
| 2 ^{8,9} | studi randomizzati | grave ^h | non importante | non importante | grave ^b | nessuno | 21/48 (43,8%) | 4/42 (9,5%) | OR 7,22 (2,21 a 23,57) | 337 più per 1.000 (da 93 più a 617 più) | ⊕⊕○○ BASSA | CRITICA |
|------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|---------|---------------|-------------|------------------------|---|---------------|---------|

Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|----------------|---------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 2 ^{10,11} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 43/109 (39,4%) | 30/76 (39,5%) | OR 1,78 (0,57 a 5,55) | 142 più per 1.000 (da 124 meno a 389 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|----------------|---------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Vertigini (follow up: intervallo 1 settimana a 4; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 2 ^{10,11} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 7/114 (6,1%) | 5/76 (6,6%) | OR 1,31 (0,40 a 4,24) | 19 più per 1.000 (da 38 meno a 164 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Sonnolenza (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 2 ^{10,11} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 5/114 (4,4%) | 8/76 (10,5%) | OR 0,41 (0,12 a 1,37) | 59 meno per 1.000 (da 91 meno a 34 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Mal di testa (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci stimolanti | No farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 2 ^{9,10} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 6/56 (10,7%) | 6/59 (10,2%) | OR 1.06 (0,34 a 3,35) | 5 più per 1.000 (da 65 meno a 173 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Insonnia (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|---------------|--------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 1 ¹⁰ | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 11/46 (23,9%) | 7/49 (14,3%) | OR 1.89 (0,66 a 5,38) | 97 più per 1.000 (da 44 meno a 330 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|---------------|--------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Nausea (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 2 ^{10,11} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 4/114 (3,5%) | 2/76 (2,6%) | OR 1.52 (0,31 a 7,57) | 13 più per 1.000 (da 18 meno a 144 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Tremore (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|---|---------------------|---------|
| 2 ^{9,10} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante | non importante | molto grave ^l | nessuno | 5/56 (8,9%) | 2/59 (3,4%) | OR 2.83 (0,51 a 15,67) | 56 più per 1.000 (da 16 meno a 321 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|---|---------------------|---------|

Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|---------|
| 2 ^{12,13} | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 460/528 51 (0,9%) | 229/191 54 (1,2%) | RR 1.36 (1,17 a 1,57) | 4 più per 1.000 (da 2 più a 7 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------|
| 1 ¹² | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | molto grave ^l | nessuno | 4/205 (2,0%) | 0/29 (0,0%) | RR 1.31 (0,07 a 23,74) | 0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico)

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|--------------------------|---|---------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci stimolanti | No farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ¹³ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 856/526 | 229/191 | RR 1.36 (1,17 a 1,57) | 4 più per 1.000 (da 2 più a 7 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|-----------------------|--|---------------------|---------|
| 1 ¹⁴ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 234/- ⁿ | 630/- ^u | RR 1.61 (1,48 a 1,74) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 più a 1.000 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|-----------------------|--|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|--------------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 1 ¹⁴ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 92/- ⁿ | 304/- ^u | RR 1.07 (0,94 a 1,22) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|--------------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|---|---------------------|---------|
| 1 ¹⁴ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 10/- ⁿ | 42/- ^u | RR 1.33 (0,90 a 1,98) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|---|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|--|---------------------|---------|
| 1 ¹⁴ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 10/0 ⁿ | 57/0 ^u | RR 0.70 (0,49 a 1,01) | 1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|--|---------------------|---------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca)

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|--------------------------|---|---------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Farmaci stimolanti | No farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ¹⁴ | studi osservazionali | molto grave ^m | non importante | ^a | non importante | nessuno | 4/-n | 40/-u | RR 0.54 (0,30 a 0,96) | 1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 meno) | ⊕○○ MOLTO BASSA | CRITICA |

Suicidio - non riportato

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per possibile applicabilità indiretta dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. I dati sono provenienti da studi che hanno incluso solo bambini.
- Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti).
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias* e *selection bias*.
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*.
- Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità campionaria (*OIS not met*) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*. Rischio non chiaro nella maggior parte dei *trial* per quanto riguarda *selection bias*, *detection bias* e *performance bias*.
- Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità ($I^2=87\%$; $p<0.00001$).
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *selection bias* e *performance bias*.
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *performance bias* e *attrition bias*.

- j) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- k) Abbassato di tre livelli per alto rischio di distorsione. I risultati sono stati valutati con ROBINS-I.
- l) Totale di partecipanti analizzati 1.224. Studio osservazionale (prima- dopo).

Bibliografia

1. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
2. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-7
3. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
4. 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;30(3):245-55. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
5. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
6. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*. 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
7. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>

8. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry*. 1969.
9. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry*. 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
10. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>
11. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
12. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
13. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
14. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*. 2016;353:i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>

Summary of Findings (SoF)

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|---|--|--|----------------------------------|------------------------------------|---|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Disturbi del sonno valutato con: CSHQ - <i>Insomnia</i> (studi paralleli) Scala da: 27 a 81 | La media disturbi del sonno era 0 | SMD 0,08 maggiore (-0,17 inferiore a 0,33 maggiore) | - | 62 (1 RCT) ¹ | ⊕⊕○○ BASSA ^{a,b} |
| Disturbi del sonno valutato con: <i>Symptoms Checklist - Insomnia</i> (studi cross-over /studi incrociati) | La media disturbi del sonno era 0 | SMD 0,08 maggiore (-0,54 inferiore a 0,7 maggiore) | - | 16 (1 RCT) ² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c} |
| Narcolessia - non riportato | - | - | - | - | - |
| Sintomi depressivi - non riportato | - | - | - | - | - |
| <i>Drop-out</i> valutato con: Numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi ragione <i>follow up</i> : medio 8,5 settimane | Popolazione in studio | | RR 1,04 (0,49 a 2,22) | 427 (6 RCT) ^{1,3,4,5,6,7} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d,e} |
| <i>Drop-out</i> dovuti ad eventi avversi | Popolazione in studio | | RR 1,96 (0,37 a 10,41) | 427 (6 RCT) ^{1,3,4,5,6,7} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d,e} |
| Eventi avversi valutati con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up</i> : medio 8,5 settimane | Popolazione in studio | | RR 1,16 (0,92 a 1,46) | 384 (5 RCT) ^{1,3,4,5,6} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,e,f,g} |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) <i>follow up</i> : intervallo 5 settimane a 12 settimane | Popolazione in studio | | OR 7,22 (2,21 a 23,57) | 90 (2 RCT) ^{8,9} | ⊕⊕○○ BASSA ^{b,h} |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) <i>follow up</i> : intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio | | OR 1,78 (0,57 a 5,55) | 185 (2 RCT) ^{10,11} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i,j} |
| Vertigini valutate con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up</i> : intervallo 1 settimana a 4 | Popolazione in studio | | OR 1,31 (0,40 a 4,24) | 190 (2 RCT) ^{10,11} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i,j} |
| Sonnolenza valutata con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up</i> : intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio | | OR 0,41 (0,12 a 1,37) | 190 (2 RCT) ^{10,11} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,j} |

| Esoni | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|---|---|---|----------------------------------|--|---|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Mal di testa valutato con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up:</i> intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 102 per 1.000 | 107 per 1.000 (37 a 275) | OR 1,06 (0,34 a 3,35) | 115 (2 RCT) ^{9,10} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{h,l} |
| Insomnia valutato con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up:</i> intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 143 per 1.000 | 240 per 1.000 (99 a 473) | OR 1,89 (0,66 a 5,38) | 95 (1 RCT) ¹⁰ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{h,l} |
| Nausea valutato con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up:</i> intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 26 per 1.000 | 39 per 1.000 (8 a 170) | OR 1,52 (0,31 a 7,57) | 190 (2 RCT) ^{10,11} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{h,l} |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) | Popolazione in studio 12 per 1.000 | 16 per 1.000 (14 a 19) | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 72.005 (2 studi osservazionali) ^{12, 13} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni) | Popolazione in studio 0 per 1.000 | 0 per 1.000 (0 a 0) | RR 1,31 (0,07 a 23,74) | 234 (1 studio osservazionale) ¹² | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,l,m} |
| Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico) | Popolazione in studio 12 per 1.000 | 16 per 1.000 (14 a 19) | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 71.771 (1 studio osservazionale) ¹³ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie) | Popolazione in studio ∞ per 1.000 ^u | 1000 per 1.000 (1.000 a 1.000) ^u | RR 1,61 (1,48 a 1,74) | (1 studio osservazionale) ^{14, n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione) | Popolazione in studio ∞ per 1.000 ^u | 1000 per 1.000 (1.000 a 1.000) ^u | RR 1,07 (0,94 a 1,22) | (1 studio osservazionale) ^{14, n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico) | Popolazione in studio ∞ per 1.000 ^u | 1000 per 1.000 (1.000 a 1.000) ^u | RR 1,33 (0,90 a 1,98) | (1 studio osservazionale) ^{14, n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico) | Popolazione in studio ∞ per 1.000 ^u | 1000 per 1.000 (1.000 a 1.000) ^u | RR 0,70 (0,49 a 1,01) | (1 studio osservazionale) ^{14, n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca) | Popolazione in studio ∞ per 1.000 ^u | 1000 per 1.000 (1.000 a 1.000) ^u | RR 0,54 (0,30 a 0,96) | (1 studio osservazionale) ^{14, n} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,m} |

| Esondo | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Suicidio - non riportato | - | - | - | - | - |

Spiegazioni

- a) Abbassato di un livello per possibile applicabilità indiretta dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. I dati sono provenienti da studi che hanno incluso solo bambini.
- b) Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti).
- c) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias* e *selection bias*.
- d) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*.
- e) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità campionaria (*O/S not met*) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- f) Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*. Rischio non chiaro nella maggior parte dei *trial* per quanto riguarda *selection bias*, *detection bias* e *performance bias*.
- g) Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità ($I^2=87\%$; $p<0.00001$).
- h) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *selection bias* e *performance bias*.
- i) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *performance bias* e *attrition bias*.
- j) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- k) Abbassato di tre livelli per alto rischio di distorsione. I risultati sono stati valutati con ROBINS-I.
- l) Totale di partecipanti analizzati 1224. Studio osservazionale (prima - dopo).

Bibliografia

1. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
2. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-7
3. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
4. 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;30(3):245-55. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
5. Hartterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
6. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*. 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
7. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>
8. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry*. 1969.
9. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry*. 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
10. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>

11. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
12. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
13. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
14. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ.* 2016;353:i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>

Tabella 3: Farmaci per i quali è necessario stabilire o confermare la dose prescritta nell'ASD

| INN | ATC | Confezione | Rimborso | PP | Costo SSN | Dose/die (mg) | Costo SSN/mese | Indicazione(i) approvata(e) |
|---------------------------|---------|------------------|----------|-------------|------------|---------------|----------------|--|
| Caffeina (citrato) | N06BC01 | 10 fiale, 20 mg | C OSP | € 324.00 | € 196.32 | | | Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri. Dose attacco 20mg/kg; mantenimento 5mg/kg |
| Piracetam | N06BX03 | 40 cpr, 1200 mg | C | € 14.30 | € 14.30 | | | Trattamento del miocloni corticale, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci. Dose/die da 7,2 a 24 g |
| Citicolina | N06BX06 | 3 fiale, 1000 mg | C | € 8.00 | € 8.00 | 1000 | € 80.00 | Trattamento di supporto delle sindromi parkinsoniane. |
| Aniracetam | N06BX11 | 20 cpr, 750 mg | C | € 25.50 | € 25.50 | 1500 | € 76.50 | Disturbi dell'attenzione e della memoria dell'anziano di origine degenerativa o vascolare. |
| Acetilcarnitina | N06BX12 | 30 cpr, 500 mg | C | € 27.20 | € 27.20 | 1000 | € 54.40 | Lesioni meccaniche e infiammatorie tronculari e radicolari del nervo periferico. |
| Idebenone | N06BX13 | 180 cpr, 150 mg | A PHT | € 10,426.40 | € 6,317.50 | 900 | € 6,317.50 | Trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) |
| Idebenone | N06BX13 | 30 cpr, 45 mg | C | € 53.50 | € 32.42 | 90 | € 64.83 | Indicazione classe C: deficit cognitivo-comportamentali consequenti a patologie cerebrali sia di origine vascolare che degenerativa. Indicazione 648/1996: miocardiosipatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich. |

I fonte dei dati: Tarmadati, 05/08/2019

A parità di confezione, è stata selezionata la specialità con minore Prezzo al Pubblico (PP).

Qualora il farmaco fosse elencato nella lista di trasparenza (15/07/2019), è stato considerato il prezzo di riferimento rimborsato dal SSN.

I farmaci inseriti nel Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) sono dispensati in distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC). Il costo a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), senza aggiungere i costi di distribuzione del farmaco, che sono "nulli" per la DD e variano da regione a regione per la DPC.

Tabella 4: Farmaci non in commercio o listati

| INN | Nota |
|-------------------------|----------------------------|
| Adrafinil | Non in commercio |
| Amfetamina | Non in commercio |
| Armodafinil | Non reperito in banca dati |
| Dexamfetamina | Non in commercio |
| Fenetillina | Non in commercio |
| Fenozolone | Non in commercio |
| Fipexide | Non in commercio |
| Linopirdina | Non reperito in banca dati |
| Lisdexamfetamina | Non in commercio |
| Mebicar | Non reperito in banca dati |
| Metamfetamina | Non in commercio |
| Nizofenone | Non in commercio |
| Oxiracetam | Non in commercio |
| Pemolina | Non in commercio |
| Phenibut | Non reperito in banca dati |
| Pipradolo | Non in commercio |
| Pirisudanolo | Non in commercio |
| Pramiracetam | Non in commercio |
| Prolintano | Non in commercio |
| Vinpocetina | Non in commercio |

Fonte dei dati: Farmadati, 05 agosto 2019

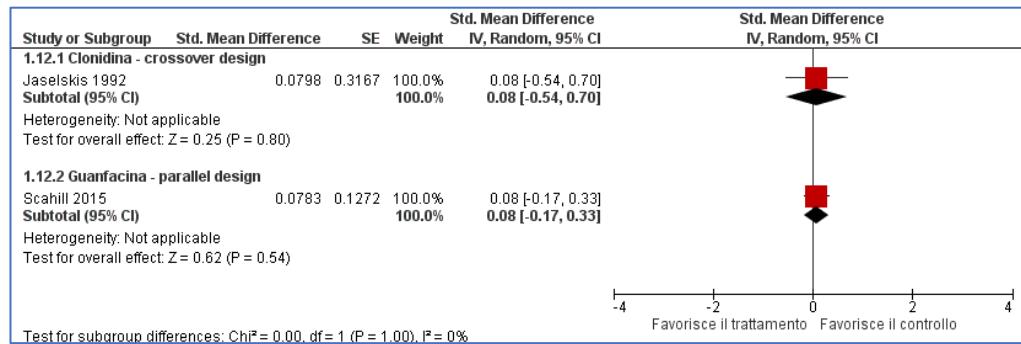
Tabella 5: Utilizzo degli psicostimolanti

| Autore, anno | Paese (regione) | N° partecipanti | Rango di età | Uso psicostimolanti (n, %) | Tipo di psicostimolanti (n, %) |
|---------------------|--|-----------------|-----------------|----------------------------|--|
| Aman 1995 | Stati Uniti (North Carolina) | 838 | 1 a 82 anni | - n = 55, 6.6% | - Metilfenidato (n = 42, 5.01%) - Distroamfetamina (n = 9, 1.07%) - Pemolina (n = 4, 0.47%) |
| Aman 2003 | Stati Uniti (Ohio) | 417 | 2 a 46 anni | - n = 47, 11.3% | - Metilfenidato (Ritalin, altri) (n = 38, 9.1%) - Distroamfetamina (Dexedrine) (n = 6, 1.4%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 3, 0.7%) |
| Bachmann 2013 | Germania | 1124 | 0 a 24 anni | - n = 140, 12.5% | NR |
| Esbensen 2009 | Stati Uniti | 121 | 20 a 48 anni | - n = 4, 3% | NR |
| Dalsgaard 2013 | Danimarca | 9698 | 0 a 20 anni | - n = 1577, 16% | NR |
| Goin-Kochel 2007 | Stati Uniti, Inghilterra, Irlanda, Canada, Australia, Nuova Zelanda, altro | 479 | 1.7 a 21.9 anni | - n = 27, 5.4% | NR |
| Green 2006* | Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Filippine, Afghanistan, Albania, Algeria, Danimarca, Egitto, Islanda, India, Israele, Malesia, Sudafrica, Regno Unito | 552 | 0 a 21 anni | - n = 51, 9.23% | - Metilfenidato (Ritalin) (n = 25, 4.6%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 18, 3.2%) - Distroamfetamina (Dexedrine) (n = 8, 1.4%) |
| Khanna 2013 | Stati Uniti | 170 | 22 a 64 anni | - N = 4, 2.35% | NR |
| Lake 2014 | Canada | 363 | 12 a 30 anni | - n = 56, 15.4% | NR |
| Langworthy-Lam 2002 | Stati Uniti (North Carolina) | 1538 | 3 a 56 anni | - n = 214, 13.9% | - Metilfenidato (n = 77, 5%) - Distroamfetamina - Sali di amfetamine (n = 76, 4.9%) - Metilfenidato, rilascio prolungato (n = 35, 2.27%) |
| Mandell 2008 | Stati Uniti | 4804 | 18 a 21 anni | - n = 432, 9% | NR |
| Murray 2014 | Regno Unito | 5651 | 0 a 24 anni | - n = 446, 7.89% | - Metilfenidato (n = 401, 7.1%) |
| Nickels 2008 | Stati Uniti | 124 | 0 a 21 anni | - n = 65, 52.4% | - Metilfenidato (n = 52, 41.9%) - Distroamfetamina (n = 34, 27.4%) - Sali misti di anfetamina (n = 13, 10.5%) |
| Oswald 2007 | Stati Uniti | 2390 | 0 a 20 anni | - n = 644, 26.9% | - Metilfenidato, distroamfetamina, dextrofendamina, modafinil e pemolina (N, %: NR) |
| Witwer 2005 | Stati Uniti | 353 | 2 a 21 anni | - n = 86, 24% | - Metilfenidato, rilascio immediato (n = 32, 9.1%) - Metilfenidato, rilascio sostenuto (n = 17, 4.8%) - Distroamfetamina, rilascio immediato (n = 37, 10.4%) |

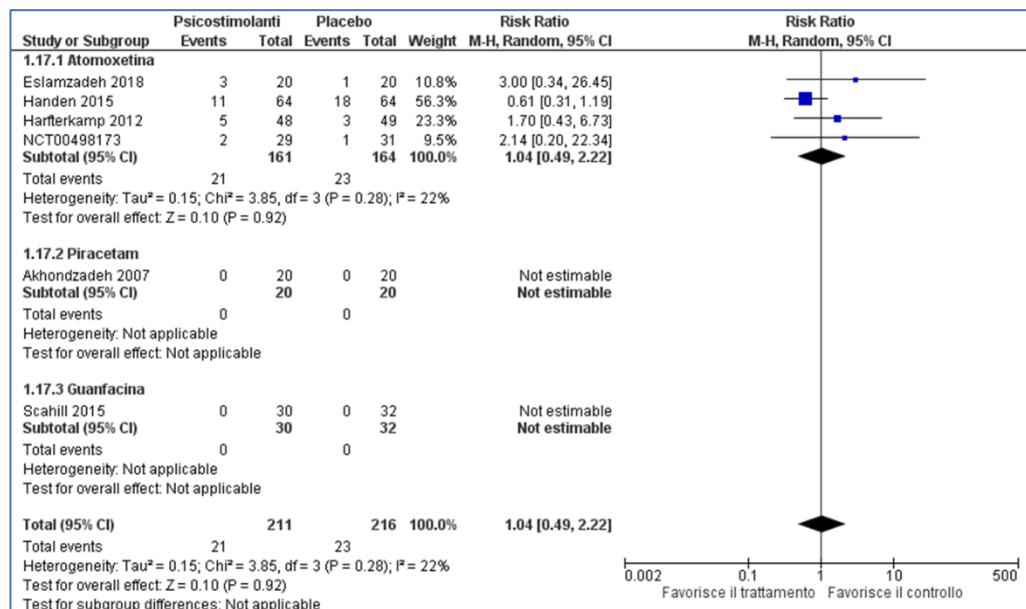
*I rispondenti al sondaggio sono i genitori dei bambini con autismo; NR: non riportato

FOREST PLOT

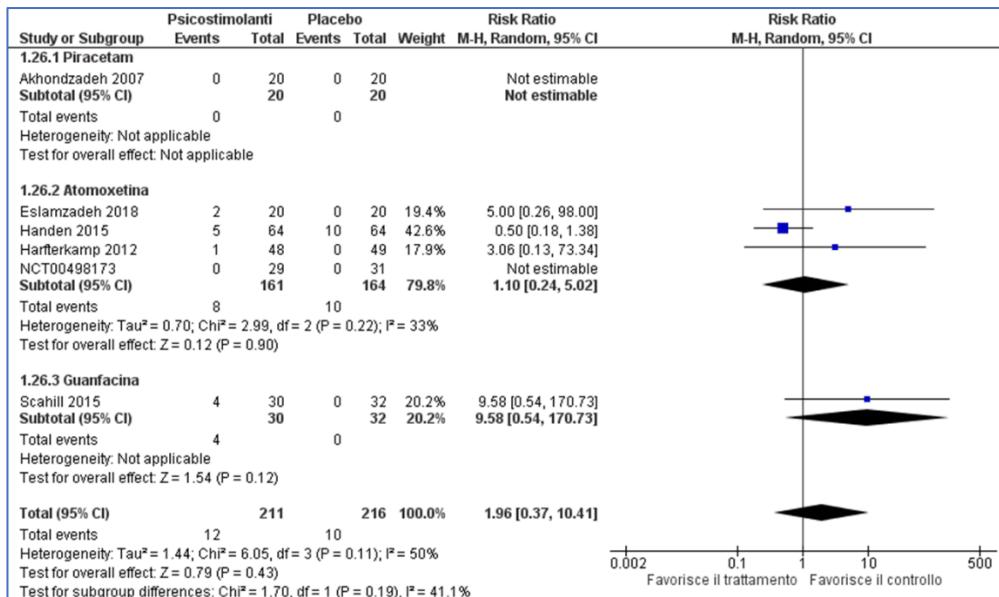
Disturbi del sonno



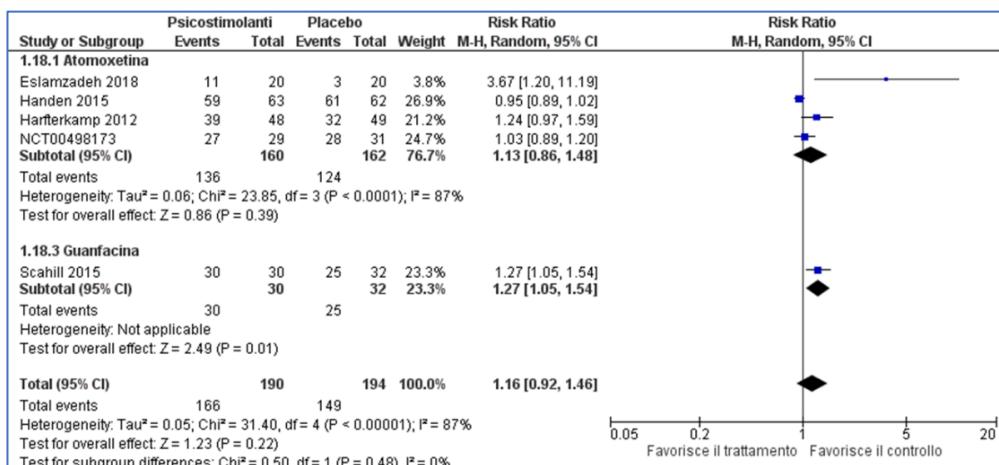
Drop-out



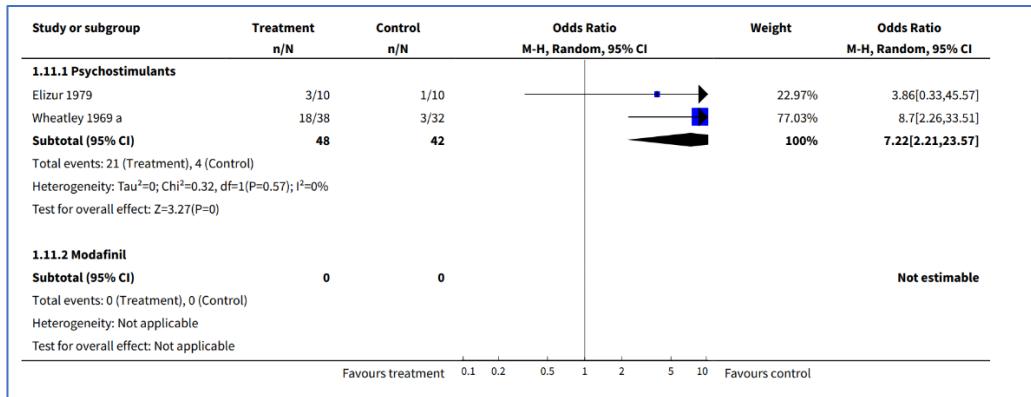
Drop-out dovuti ad eventi avversi



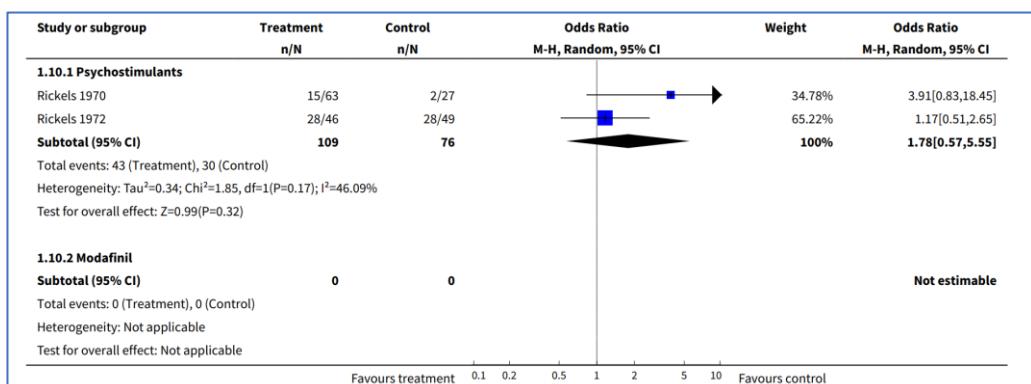
Eventi avversi *follow up*: 8,5 settimane



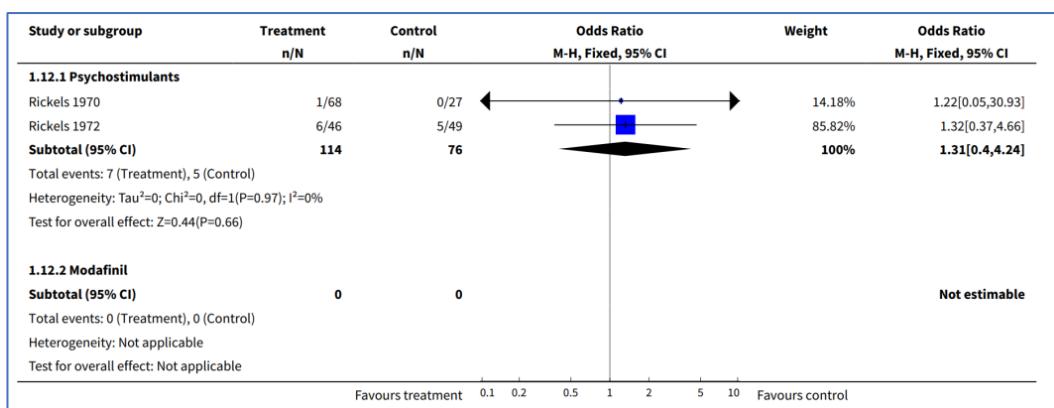
Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (*follow up*: intervallo 5 settimane a 12 settimane)



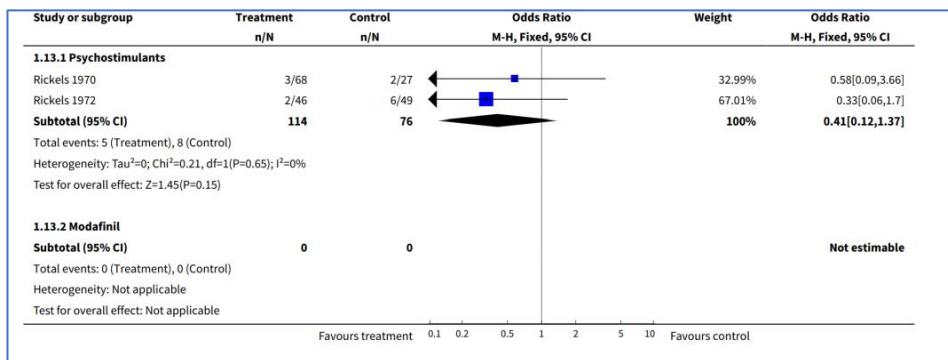
Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane)



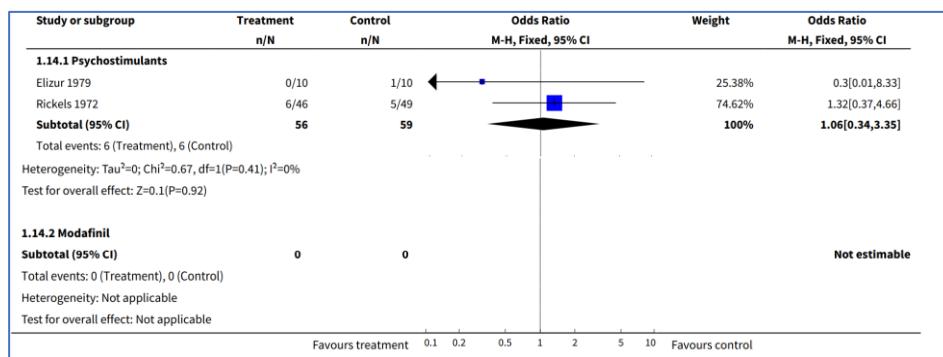
Vertigini



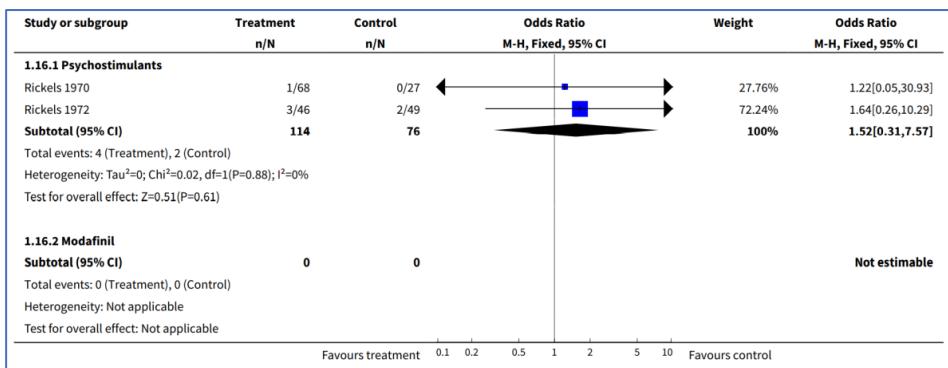
Sonnolenza



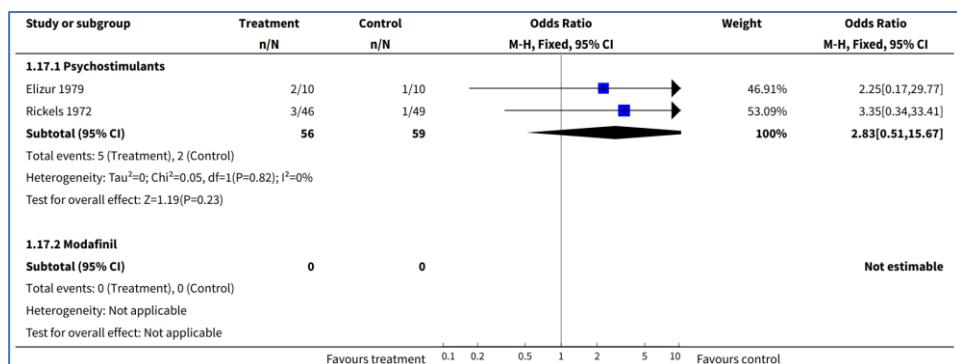
Mal di testa



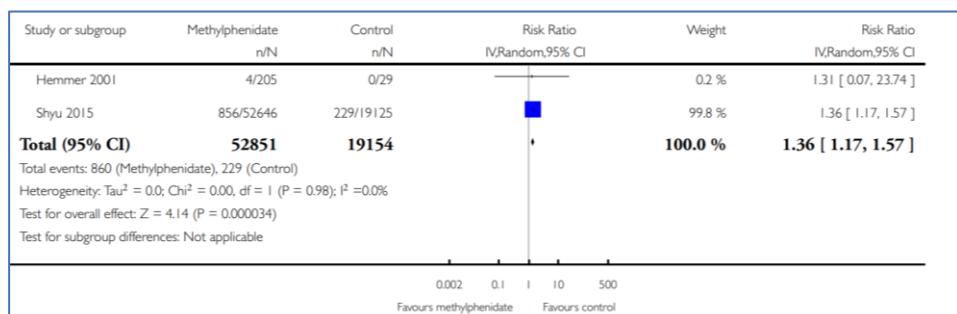
Nausea



Tremore



Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso)



Bibliografia

1. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>
2. Aman MG, editor Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Semin Pediatr Neurol.* 2004; Sep;11(3):225-8. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2004.07.006>
3. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(5):527-34. <https://doi.org/10.1023/a:1025883612879>

4. Aman MG, Smith T, Arnold LE, Corbett-Dick P, Tumuluru R, Hollway JA, et al. A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1412-24. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.006>
5. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarnhare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(12):1672-81. doi: 10.1097/00004583-199512000-00018
6. 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;111(3):25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0025>
7. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2013;35(2):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.015>
8. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>
9. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD006722. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006722.pub2>
10. Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;12(4):461-73. <https://doi.org/10.1586/ern.12.23>
11. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *JAMA.* 2013;175(9). <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0111>
12. Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology.* 2018;235(11):3137-48. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9>
13. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(11):1615-29. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.674110>
14. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(2):130-46

15. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry*. 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
16. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(9):1339-49. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0750-3>
17. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*. 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
18. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(7):493-9. <https://doi.org/10.1017/s0012162205000952>
19. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard CG, et al. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine*. 2016;34(11):1335-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.008>
20. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil*. 2006;27(1):70-84. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.12.002>
21. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):905-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
22. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
23. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
24. Hollway JA, Aman MG, Mendoza-Burcham MI, Silverman L, Arnold LE, Tumuluru R, et al. Caregiver satisfaction with a multisite trial of atomoxetine and parent training for attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral noncompliance in

- children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(9):807-14. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0130>
25. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*. 2014;231:999-1009. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3263-x>
 26. Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I, Schuster JM. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharm*. 2016;6(5):317-34. <https://doi.org/10.1177/2045125316647686>
 27. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-7
 28. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatr*. 2016;29(2):103-25. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000233>
 29. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):8-28. <https://doi.org/10.1111/acps.12644>
 30. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(2):161-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01563.x>
 31. Kronenberg LM, Slager-Visscher K, Goossens PJ, van den Brink W, van Achterberg T. Everyday life consequences of substance use in adult patients with a substance use disorder (SUD) and co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or autism spectrum disorder (ASD): a patient's perspective. *BMC Psychiatry*. 2014;14:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0264-1>
 32. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ, et al. Psychotropic medication use among insured children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47:144-54. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2946-7>
 33. Martin A, Scahill L, Klin A, Volkmar FR. Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(7):923-31. <https://doi.org/10.1097/00004583-199907000-00024>
 34. Mohammadi MR, Salmanian M, Akhondzadeh S. Autism Spectrum Disorders in Iran. *Iran J Child Neurol*. 2011; 5(4): 1-9. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v5i4.2670>

35. Nash K, Carter KJ. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *Int J Psychiatr Med.* 2016;51(2):201-10. <https://doi:10.1177/0091217416636600>
36. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
37. Nickels KC, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr.* 2008;29(2):75. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31815f24f7>
38. 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;12(4):542-52. <https://doi.org/10.1002/aur.2059>
39. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest.* 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>
40. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>
41. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
42. Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry.* 2009;21(4):213-36. PMID: 19917212
43. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
44. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ.* 2016;353:i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>
45. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>

46. Stigler KA, Erickson CA, Mullett JE, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(1):75-8. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0019>
47. STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6
48. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD012069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
49. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011144.pub2>
50. Treister R, Trudeau JJ, Van Inwegen R, Jones JK, Katz NP. Development and feasibility of the misuse, abuse, and diversion drug event reporting system (MADDERS®). *Am J Addict.* 2016;25(8):641-51. <https://doi.org/10.1111/ajad.12459>
51. Venkat A, Jauch E, Russell WS, Crist CR, Farrell R. Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. *Postgrad. Med. J.* 2012;88(1042):472-81. <https://doi:10.1136/postgradmedj-2011-130727>
52. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry.* 1969
53. Yamamoto K, Tsujii N, Ota T, Kishimoto T, Iida J. Pharmacotherapy for the treatment of aggression in pediatric and adolescent patients with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: A questionnaire survey of 571 psychiatrists. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;71(8):554-61. <https://doi.org/10.1111/pcn.12523>
54. Beherec L, Quilici G, Rosier A, Gerardin P, Campion D, Guillain O. [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *Encephale.* 2014;40(2):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>
55. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of

- North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12(4):311-21. <https://doi.org/10.1089/104454602762599853>
56. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(6):1011-21. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3140-7>
 57. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2008;121(3):e441-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>
 58. Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunsky Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(9):486-93. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0011>
 59. Owley T. The pharmacological treatment of autistic spectrum disorders. *CNS Spectr.* 2002;7(9):663-9. <https://doi.org/10.1017/s109285290002215x>
 60. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(3):348-55. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.17303>
 61. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):671-81. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.671>
 62. CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
 63. Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. *Am Fam Physician.* 2006;73(12):2175-83

Adulti con ASD e comorbidità di ADHD

Evidence to Decision Framework

| Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina? | |
|---|--|
| Popolazione: | Adulti con ASD e comorbidità di ADHD. |
| Intervento: | Psicostimolanti e/o atomoxetine. |
| Confronto: | No psicostimolanti e/o atomoxetina. |
| Esoni principali: | Qualità di vita (QOL); Sintomi ADHD; Funzionamento generale; Comportamento problema - Autoaggressività; Disturbi del sonno; Narcolessia; Sintomi depressivi; <i>Drop-out</i> ; <i>Drop-out</i> dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni); Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico); Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca); Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso); Vertigini; Sonnolenza; Mal di testa; Insomnia; Nausea; Tremore; Suicidio. |
| Setting: | Ambulatoriale e Ospedaliero. |
| Prospettiva: | Servizio Sanitario Nazionale. |
| Background: | Linea guida sulla diagnosi e sul trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti. |
| Conflitti di interesse: | La <i>policy</i> ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata. Membri del <i>Panel</i> non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Keller Roberto, Politi Pierluigi. Membri assenti: Mauro Andreoli, Serenella Grittani. |

Problema

Il problema è una priorità?

| Giudizi | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>Gli individui nello spettro autistico spesso presentano altre condizioni concomitanti, tra cui l'epilessia, la depressione, l'ansia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Posey <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>Tali disturbi spesso impongono un carico emotivo ed economico significativo sia per le persone con queste condizioni e sia per le loro famiglie. Prendersi cura delle PcASD può essere impegnativo, specialmente laddove l'accesso ai servizi e al supporto è inadeguato (WHO, 2022).</p> <p>Gli psicostimolanti vengono comunemente utilizzati nel trattamento dell'ADHD (Patra <i>et al.</i>, 2019; Sturman <i>et al.</i>, 2017). Le stime di prevalenza suggeriscono che 11-14% degli individui con ASD sono trattati per i sintomi di ADHD con psicostimolanti (Aman <i>et al.</i>, 2003; Aman <i>et al.</i>, 1995; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Martin <i>et al.</i>, 1999). Rispetto all'utilizzo degli psicostimolanti è stata 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 <i>et al.</i>, 2019).</p> | |
| Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | | |
| <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>RICERCA DELLE PROVE</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 567 documenti dopo rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione, nessun studio rispondeva a tutti i criteri di inclusione. Sono stati quindi inclusi studi clinici controllati randomizzati (RCT) sull'uso di psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini ed adolescenti con ASD. Dopo aver applicato i suddetti criteri di inclusione sono stati estratte informazioni da 39 documenti, corrispondenti a 13 studi clinici controllati randomizzati (582 partecipanti).</p> <p>Di questi:</p> | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>a) Atomoxetina <i>vs</i> placebo: 5 RCT (Arnold <i>et al.</i>, 2006; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007), 4 paralleli, 1 <i>cross-over</i> (studio incrociato), 345 partecipanti;</p> <p>b) Metilfenidato <i>vs</i> placebo: 5 RCT (Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Handen <i>et al.</i>, 2000; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; RUPP, 2005), tutti con disegno <i>cross-over</i> (studio incrociato), per un totale di 127 partecipanti;</p> <p>c) Clonidina <i>vs</i> placebo: 1 RCT (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992), <i>cross-over</i> (studio incrociato), composto da 8 partecipanti;</p> <p>d) Guanfacina <i>vs</i> placebo: 1 RCT (Scahill <i>et al.</i>, 2015), parallelo, un totale di 62 partecipanti;</p> <p>e) Piracetam <i>vs</i> placebo: 1 RCT (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008), parallelo, un totale di 40 partecipanti;</p> <p>I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,3 anni;</p> <p>I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (15,4% studi), DSM-IV (53,9% degli studi), DSM-V (7,7% degli studi). Sei studi riportavano l'uso di scale di supporto alla diagnosi, quali l'<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> (ADI-R), l'<i>Autism Diagnostic Observation Scale</i> (ADOS), il <i>Childhood Autism Rating Scale</i> (CARS) e il <i>Social Communication Questionnaire</i> (SCQ). Nove studi includevano bambini ed 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 <i>Clinical Global Impressions</i> (CGI), <i>Children's Global Assessment Scale</i> (CGAS), <i>Conners Parent Rating Scale</i> (CPS), <i>Conners Teacher Rating Scale</i> (CTS), Swanson, Nolan, and Pelham scales - fourth edition (SNAP-IV), <i>ADHD Rating Scale</i> (ADHD-RS), <i>Aberrant Behavior Checklist</i> (ABC). Quattro studi (Arnold <i>et al.</i>, 2006; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007; Pearson <i>et al.</i>, 2013) hanno incluso solo bambini ed adolescenti ASD che avevano una comorbidità con l'ADHD, mentre altri cinque (Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015) hanno incluso solo pazienti con livelli elevati di iperattività, impulsività o</p> | |
|--|--|--|

| | <p>inattezione, valutate con strumenti, quali ADI-R, CPS/CTS, SNAP, ABC- iperattività. Un solo studio (Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018) ha escluso a priori bambini e adolescenti ASD con comorbidità ADHD.</p> <p>La dimensione del campione variava da 8 (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) a 128 (Handen <i>et al.</i>, 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 6 settimane. Dieci studi reclutavano pazienti negli USA, due in Iran e uno in Olanda. Le scale utilizzate per misurare gli esiti di interesse erano ABC, CARS, <i>Child and Adolescent Symptom Inventory-Anxiety subscale</i> (CASI-Anxiety), <i>Children's Global Assessment Scale</i> (CGAS), <i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i> (CSHQ), <i>Children's Social Behavior Questionnaire</i> (CSBQ), <i>Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i> (CY-BOCS), <i>Nisonger Child Behavior Rating Form</i> (N-CBRS), <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) 4.0, <i>Stereotyped Behavior Scale</i> (SBS). (si veda Tabella degli studi esclusi).</p> | |
|--|---|---------------------------|
| Effetti indesiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so | <p>La strategia di ricerca ha identificato 567 documenti dopo rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessun studio rispondeva a tutti i criteri di inclusione.</p> <p>Sono stati inclusi studi clinici controllati randomizzati (RCT) sull'uso di psicostimolanti in bambini ed adolescenti con ASD. Dopo aver applicato i suddetti criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da 39 documenti, corrispondenti a 13 studi clinici controllati randomizzati (582 partecipanti).</p> <p>Di questi:</p> <p>a) Atomoxetina vs placebo: 5 RCT (Arnold <i>et al.</i>, 2006; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015;</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007), 4 paralleli, 1 cross-over (studio incrociato), 345 partecipanti;</p> <p>b) Metilfenidato vs placebo: 5 RCT (Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Handen <i>et al.</i>, 2000; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; RUPP, 2005), tutti con disegno cross-over (studio incrociato), per un totale di 127 partecipanti;</p> <p>c) Clonidina vs placebo: 1 RCT (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992), cross-over (studio incrociato), composto da 8 partecipanti;</p> <p>d) Guanfacina vs placebo: 1 RCT (Scahill <i>et al.</i>, 2015), parallelo, un totale di 62 partecipanti;</p> <p>e) Piracetam vs placebo: 1 RCT (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008), parallelo, un totale di 40 partecipanti.</p> <p>I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,3 anni.</p> <p>I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (15,4% studi), DSM-IV (53,9% degli studi), DSM-V (7,7% degli studi). Sei studi riportavano l'uso di scale di supporto alla diagnosi, quali l'<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> (ADI-R), l'<i>Autism Diagnostic Observation Scale</i> (ADOS), il <i>Childhood Autism Rating Scale</i> (CARS) e il <i>Social Communication Questionnaire</i> (SCQ). Nove studi includevano bambini ed 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, <i>Clinical Global Impressions</i> (CGI), <i>Children's Global Assessment Scale</i> (CGAS), <i>Connors Parent Rating Scale</i> (CPS), <i>Connors Teacher Rating Scale</i> (CTS), <i>Swanson, Nolan, and Pelham scales - fourth edition</i> (SNAP-IV), <i>ADHD Rating Scale</i> (ADHD-RS), <i>Aberrant Behavior Checklist</i> (ABC). Quattro studi (Arnold <i>et al.</i>, 2006; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007; Pearson <i>et al.</i>, 2013) hanno incluso solo bambini ed adolescenti ASD che avevano una comorbidità con l'ADHD, mentre altri cinque (Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015) hanno incluso solo pazienti con livelli elevati di iperattività, impulsività o inattenzione, valutate con strumenti, quali ADI-R, CPS/CTS, SNAP, ABC-iperattività. Un solo studio</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>(Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018) ha escluso a priori bambini e adolescenti ASD con comorbidità ADHD. La dimensione del campione variava da 8 (Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) a 128 (Handen <i>et al.</i>, 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 6 settimane. Dieci studi reclutavano pazienti negli USA, due in Iran e uno in Olanda. Le scale utilizzate per misurare gli esiti di interesse erano ABC, CARS, <i>Child and Adolescent Symptom Inventory-Anxiety subscale</i> (CASI-Anxiety), <i>Children's Global Assessment Scale</i> (CGAS), <i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i> (CSHQ), <i>Children's Social Behavior Questionnaire</i> (CSBQ), <i>Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i> (CY-BOCS), <i>Nisonger Child Behavior Rating Form</i> (N-CBRS), <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) 4.0, <i>Stereotyped Behavior Scale</i> (SBS).</p> <p>Per quanto riguarda gli eventi avversi sono stati cercati dati provenienti da studi non randomizzati su popolazione adulta con ASD. La ricerca non ha restituito nessuno studio. Successivamente sono stati cercati dati provenienti da studi non randomizzati su una popolazione di bambini ed adolescenti con ADHD. La ricerca ha restituito una revisione sistematica (Storebø <i>et al.</i>, 2018) che ha analizzato gli eventi avversi associati al trattamento con metilfenidato per bambini e adolescenti con ADHD in studi non randomizzati. Sono stati inclusi tre studi che riportavano dati di eventi avversi (Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Inoltre, sono stati cercati dati provenienti da studi randomizzati e l'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina su una popolazione adulta non ASD. È stata identificata una revisione sistematica che ha analizzato gli eventi avversi associati all'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina in una popolazione adulta con depressione (Candy <i>et al.</i>, 2008). Quattro</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|---|---|---------------------------|
| | <p>studi inclusi nella <i>review</i> hanno riportato dati sugli eventi avversi (Elizur <i>et al.</i>, 1979; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Wheatley, 1969).</p> <p>Sono stati pertanto inclusi un totale di venti studi: tredici studi clinici randomizzati che comprendevano bambini e adolescenti ASD con e senza ADHD (Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Nct, 2007; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; RUPP, 2005; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Handen <i>et al.</i>, 2000), tre studi non randomizzati su una popolazione di bambini ed adolescenti con ADHD (Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015), quattro studi in una popolazione adulta con depressione (Elizur <i>et al.</i>, 1979; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; Wheatley, 1969)</p> | |
| Qualità delle prove | | |
| Qual è la qualità complessiva delle prove? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | Complessivamente la fiducia nelle prove è molto bassa. Ciò è dovuto principalmente alla presenza di problemi metodologici degli studi inclusi, una forte eterogeneità e una scarsa numerosità campionaria per alcuni esiti. Alcuni <i>outcome</i> erano a rischio di <i>bias</i> di attrito (perdite importanti e sbilanciate di partecipanti al <i>follow up</i>), <i>bias</i> di selezione (randomizzazione non adeguata o non chiara) e di <i>selective outcome reporting</i> (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi). | |
| Valori | | |
| C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |

| | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> e inclusi due studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Entrambi i lavori valutavano, tramite sondaggio via mail, il grado di soddisfazione percepita per diverse classi di farmaci psicoattivi, da individui con disturbo dello spettro autistico, in due Stati degli USA (Ohio e North Carolina). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione rispetto ai farmaci utilizzando una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). I limiti di entrambi gli studi possono essere sintetizzati in un tasso di risposta inferiore al 50%, dovuto al fatto che l'età media dei rispondenti alla survey variava tra i 13 e i 15 anni (<i>range</i> tra 2 e 56 anni). Le risposte alla survey, quindi, erano per la maggior parte date dai genitori. Nella tabella 1 si mostrano le valutazioni medie (da buone a peggiori) per ogni Stato e classe del grado di soddisfazione del farmaco percepito dagli individui con ASD e dai genitori.</p> | |
|--|--|--|

Tabella 1: soddisfazione del farmaco

| Autore, anno | Regione (Paese) | N° partecipanti | Rango di età | Grado di soddisfazione del farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto) |
|---------------------|------------------------------|-----------------|--------------|--|
| Langworthy-Lam 2002 | North Carolina (Stati Uniti) | 1538 | 3 a 56 anni | 1) stabilizzatori dell'umore=1,68 2) antidepressivi=1,79 3) sedativi/ansiolitici=1,82 4) antipertensivi=1,83 5) psicostimolanti=1,84 6) anticonvulsivanti=1,85 7) antipsicotici=1,95 |
| Aman 2003 | Ohio (Stati Uniti) | 417 | 2 a 46 anni | 1) anticolinergici=1,375 2) psicostimolanti=1,75 3) anticonvulsivanti=1,794 4) antipertensivi=1,852 5) antidepressivi=1,878 6) antipsicotici=2,008 7) sedativi/ansiolitici=2,050 stabilizzatori dell'umore=2,300 |

Inoltre, Langworthy-Lam e coll. (2003) hanno utilizzato un modello di regressione logistica multivariata per analizzare la relazione tra le caratteristiche demografiche degli individui e l'uso degli psicostimolanti. Un maggiore utilizzo degli stimolanti è risultato essere associato a una classe di età inferiore (classi di età considerate 0-6, 7-13, 14-20, >21) (*OR: 0,960); un livello meno severo nella sintomatologia dell'autismo (lieve, moderata, severa) (*OR: 7,643) e a una gravità della disabilità intellettuiva da assente a

| | | |
|--|--|--|
| | <p>moderata (assente, lieve, moderata, severa) (*OR:1,609).</p> <p>*Intervallo di confidenza non riportato.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) Nct, 2007 Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|--|--|

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia | <p>In relazione agli effetti desiderabili, gli esiti sui sintomi ADHD, funzionamento generale e comportamenti problema (autoaggressività) hanno evidenziato un effetto moderato a favore della terapia con psicostimolanti e/o atomoxetina. Per la qualità di vita (QOL) i risultati hanno mostrato un effetto piccolo a favore della terapia con psicostimolanti e/o atomoxetina, mentre per la riduzione dei disturbi del sonno (insonnia) l'effetto dell'intervento è risultato da nullo a piccolo, a sfavore della terapia con psicostimolanti e/o atomoxetina. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa o molto bassa.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, l'utilizzo degli psicostimolanti rispetto al non utilizzo ha aumentato il numero di eventi avversi gravi, il numero di eventi avversi (qualsiasi) e i disturbi psicotici. Invece, gli esiti che hanno valutato eventi avversi come</p> | <p>Il <i>Panel</i> discute che il bilancio degli effetti sembra differire nel sottogruppo con ADHD e che il rapporto effetti desiderabili/indesiderabili potrebbe essere più grande. Alcuni membri del <i>Panel</i> ritengono che la</p> |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| <input type="radio"/> Non so | <p>vertigini, sonnolenza, mal di testa, insonnia, nausea, tremore, convulsioni, ipertensione, infarto miocardico e ictus ischemico sono risultati non statisticamente significativi, evidenziando una non differenza tra psicostimolanti e placebo/non intervento. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa e molto bassa. Incertezze esistono inoltre su una possibile riduzione dei sintomi depressivi, narcolessia e suicidio.</p> | <p>frequenza sconosciuta degli effetti collaterali (assenza di prove di buona qualità) suggerisce che il bilancio è in favore del confronto.</p> <p>Per il sottogruppo di persone ASD con ADHD il giudizio è "Probabilmente è in favore dell'intervento".</p> <p>Per il sottogruppo di persone ASD senza ADHD il giudizio è "Probabilmente è in favore del confronto".</p> <p>Nel processo di revisione della raccomandazione, il <i>Panel</i> ha esaminato gli effetti collaterali ottenuti da altre popolazioni in studi RCT. Il <i>Panel</i> ha giudicato gli</p> |
|------------------------------|---|--|

| | | effetti indesiderabili come moderati nella popolazione con ADHD. |
|---|---|---|
| Risorse necessarie | | |
| Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi Risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di analisi farmacoeconomiche relative all'impiego psicostimolanti e/o atomoxetina in persone ASD è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992)Nct, 2007 Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> <p>Come riportato nella GRADE <i>guidance</i> (Brunetti <i>et al.</i>, 2013), la valutazione sull'uso delle risorse dipende dalla prospettiva con cui viene sviluppata la Linea Guida, di conseguenza, i bisogni dei <i>decision maker</i> possono variare in relazione a componenti metodologiche, come la prospettiva analitica dei costi e l'approccio alla</p> | <p>Il panel osserva che il costo del monitoraggio è alto anche nei pazienti con ADHD.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>valutazione della salute e altri esiti considerati. Il primo passo per identificare l'utilizzo di risorse importanti è quello di considerare il punto di vista (prospettiva) dal quale vengono formulate le raccomandazioni. L'adozione di una prospettiva del Servizio Sanitario implica che verranno prese in considerazione le importanti risorse sanitarie (costi diretti), mentre le risorse non sanitarie e le risorse delle persone e dei <i>caregiver</i> possono non essere considerate (costi indiretti). Essendo la presente una Linea Guida Ministeriale, la prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, solo i costi diretti delle prestazioni sono inclusi in questa valutazione.</p> <p>A titolo conoscitivo può essere utile citare che sono state invece reperite delle valutazioni in merito all'uso di psicostimolanti e/o atomoxetina nell'ADHD. Fra queste, uno studio retrospettivo di coorte (Greven <i>et al.</i>, 2017) condotto in Germania, con la tecnica della corrispondenza del punteggio di propensione, in pazienti di età 6-17 anni (n=737) trattati nel periodo 2006-2010, ha evidenziato un maggior consumo di risorse con Atomoxetina <i>vs</i> Metilfenidato in termini di:</p> <ul style="list-style-type: none"> · prescrizioni (20,9 <i>vs</i> 15,7; P<0,001); · visite ambulatoriali (10,1 <i>vs</i> 8,3; P<0,001); · costi sanitari (€1.144 <i>vs</i> €541; P<0,001). <p>Utilizzo degli stimolanti</p> <p>Una indagine condotta alla fine degli anni '90-inizio 2000 nel North Carolina (USA) sulla prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nei disturbi dello spettro autistico aveva evidenziato come il 13,9% di 1.538 pazienti fosse stato trattato con psicostimolanti e/o atomoxetina, farmaci più frequentemente impiegati dopo antidepressivi e antipsicotici (Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Un recente revisione della letteratura, sui farmaci prescritti per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD), ha evidenziato come gli psicostimolanti continuino a rappresentare la classe più</p> | |
|--|--|--|

| <p>frequentemente prescritta dopo gli antipsicotici (Jobski <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Considerando che non sono disponibili farmaci specifici per ASD, è raccomandabile fare riferimento a dati prescrittivi propri di ciascuna nazione. Una indagine multinazionale ha valutato le prescrizioni registrate su banca dati IMS MIDAS nel periodo 2010-2012 in diversi paesi, fra cui l'Italia (Hsia <i>et al.</i>, 2014). Sebbene globalmente gli stimolanti si siano collocati al secondo posto come frequenza prescrittiva, il loro impiego appare minimo in Italia sia nei pazienti adulti che di età ≤ 18 anni.</p> <p>Il Metilfenidato è il farmaco più prescritto, in particolare in Germania Spagna e Canada (Bachmann <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Analisi dei costi</p> <p>Le stime dei costi mensili sono state condotte secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Italiano (SSN), computando solo i costi diretti sanitari rimborsati. Non sono state invece analizzate opzioni terapeutiche differenti, quali i trattamenti non farmacologici, che potrebbero costituire risorse rilevanti a carico del SSN. Relativamente alla lista di principi attivi, sono di seguito riportate 3 tabelle (<i>si veda Tabelle 2, 3, 4</i>).</p> <p>La tabella 2 è relativa ai farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN. Da sottolineare come non siano stati stimati i costi distributivi in caso di Distribuzione per Conto (DPC).</p> <p>Tabella 2: Farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN</p> | <table border="1" data-bbox="493 1455 965 1507"> <thead> <tr> <th>ITIN</th><th>ATC</th><th>Confezione</th><th>Rimborsato</th><th>PP</th><th>Conto SSN</th><th>Dose/die (mg)</th><th>Conto SSN/mese</th><th>Nota</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metilfenidato</td><td>NO50000</td><td>30 cpr, 10mg</td><td>A/PFT</td><td>€ 5,16</td><td>€ 3,63</td><td>20</td><td>€ 72,22</td><td></td></tr> <tr> <td>Metilfenidato</td><td>NO50000</td><td>30 cpr, 10mg</td><td>A/PFT</td><td>€ 5,16</td><td>€ 3,63</td><td>30</td><td>€ 108,90</td><td></td></tr> <tr> <td>Metilfenidato</td><td>NO50007</td><td>30 cpr, 100 mg</td><td>A/PFT</td><td>€ 89,43</td><td>€ 54,95</td><td>200</td><td>€ 108,77</td><td></td></tr> <tr> <td>Atenozosetina</td><td>NO50009</td><td>28 cpr, 100 mg</td><td>A/PFT</td><td>€ 180,13</td><td>€ 88,91</td><td>100</td><td>€ 90,97</td><td>Conto 40mg-100mg</td></tr> </tbody> </table> <p>Fonte dei dati Farmacoex. 02/03/2019 A partire da confezione, è stata selezionata la somma dei ricavi per la classe ATC. Gli elenchi sono esaurienti per la lista di farmaci (135000). È stato considerato il prezzo di riferimento rimborsato dal SSN. I farmaci inseriti nel Premiato Operativo Terreno (POT) sono disponibili in distribuzione eretta (DCE) o per conto (DPC). Il tasso a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), che aggiunge i costi diretti di distribuzione del farmaco, da serie "Cut" per il DCE e varie, da regolare a regolare per il DPC.</p> <p>Nella tabella 3 in fondo al presente documento (sezione: farmaci per i quali è necessario stabilire la dose prescritta nell'ASD) sono elencati i farmaci per i quali è necessario stabilire la dose prescritta nell'ASD.</p> | ITIN | ATC | Confezione | Rimborsato | PP | Conto SSN | Dose/die (mg) | Conto SSN/mese | Nota | Metilfenidato | NO50000 | 30 cpr, 10mg | A/PFT | € 5,16 | € 3,63 | 20 | € 72,22 | | Metilfenidato | NO50000 | 30 cpr, 10mg | A/PFT | € 5,16 | € 3,63 | 30 | € 108,90 | | Metilfenidato | NO50007 | 30 cpr, 100 mg | A/PFT | € 89,43 | € 54,95 | 200 | € 108,77 | | Atenozosetina | NO50009 | 28 cpr, 100 mg | A/PFT | € 180,13 | € 88,91 | 100 | € 90,97 | Conto 40mg-100mg |
|---|--|----------------|------------|------------|------------|---------------|----------------|------------------|----------------|------|---------------|---------|--------------|-------|--------|--------|----|---------|--|---------------|---------|--------------|-------|--------|--------|----|----------|--|---------------|---------|----------------|-------|---------|---------|-----|----------|--|---------------|---------|----------------|-------|----------|---------|-----|---------|------------------|
| ITIN | ATC | Confezione | Rimborsato | PP | Conto SSN | Dose/die (mg) | Conto SSN/mese | Nota | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metilfenidato | NO50000 | 30 cpr, 10mg | A/PFT | € 5,16 | € 3,63 | 20 | € 72,22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metilfenidato | NO50000 | 30 cpr, 10mg | A/PFT | € 5,16 | € 3,63 | 30 | € 108,90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metilfenidato | NO50007 | 30 cpr, 100 mg | A/PFT | € 89,43 | € 54,95 | 200 | € 108,77 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atenozosetina | NO50009 | 28 cpr, 100 mg | A/PFT | € 180,13 | € 88,91 | 100 | € 90,97 | Conto 40mg-100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>Inoltre, poiché la maggior parte non è rimborsata, occorre decidere se sono rimborsati dal SSN per questa indicazione <i>off-label</i>. In assenza delle informazioni richieste l'affidabilità delle stime per questi farmaci può essere definita critica.</p> <p>Nella tabella 4 in fondo al presente documento (sezione: farmaci non in commercio in Italia) sono riportati i farmaci che non risultano in commercio secondo la banca dati Farmadati (alla data del 5 agosto 2019) o non sono listati.</p> | | | | | | | |
|---|---|---------------------------|---------|---------------------|---------------------------|--|---|--|
| <p>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</p> <p>Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p> | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>GIUDIZI</th><th>RICERCA DELLE PROVE</th><th>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso </td><td> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con disturbi dello spettro autistico.</p> </td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con disturbi dello spettro autistico.</p> | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con disturbi dello spettro autistico.</p> | | | | | | | |
| <p>Costo-efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p> | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>GIUDIZI</th><th>RICERCA DELLE PROVE</th><th>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento </td><td> <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Nct, 2007; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 2013).</p> </td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Nct, 2007; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 2013).</p> | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di costo-efficacia sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992; Nct, 2007; Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 2013).</p> | | | | | | | |

| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|--|--|
| <p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p> | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di equità sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992) Nct, 2007 Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>Il monitoraggio degli effetti dei farmaci e degli effetti collaterali sarà più impegnativo in alcune aree.</p> <p>Non sappiamo se l'accesso alle cure migliorerebbe davvero. Ciò che sembra noto è che al momento l'accesso alle cure non sia equo e non è chiaro se una raccomandazione cambierebbe lo stato delle cose e l'iniquità</p> |

| | | potrebbe rimanere. Non si sa se l'accesso alle cure sarebbe maggiore perché attualmente solo alcuni centri sono in grado di gestire l'intervento. |
|--|---|---|
| Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>Stakeholder</i> ? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione sono stati valutati in <i>full-text</i> 29 studi.</p> <p>Sono stati esclusi 24 studi: 4 studi consideravano una popolazione di bambini e adolescenti (Aman <i>et al.</i>, 2014; Cortese <i>et al.</i>, 2012; Madden <i>et al.</i>, 2017; Yamamoto <i>et al.</i>, 2017), 6 studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Beherec <i>et al.</i>, 2014; Danforth <i>et al.</i>, 2018; Hollway <i>et al.</i>, 2016; Hutchison <i>et al.</i>, 2016; Kronenberg <i>et al.</i>, 2014; Mohammadi <i>et al.</i>, 2011) 10 studi erano revisioni narrative (Aman, 2004; Benvenuto <i>et al.</i>, 2013; Doyle & McDougle, 2012; Elbe & Lalani, 2012; Francis, 2005; Ji & Findling, 2016; Nash & Carter, 2016; Owley, 2002; Prater & Zylstra, 2006; Venkat <i>et al.</i>, 2012), 4 studi non consideravano gli stimolanti come intervento (Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Rossignol, 2009; Stigler <i>et al.</i>, 2010; Treister <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Sono stati inclusi 6 studi (Aman <i>et al.</i>, 2003; Bachmann <i>et al.</i>, 2013; Dalsgaard <i>et al.</i>, 2013; Green <i>et al.</i>, 2006; Langworthy-Lam <i>et al.</i>, 2002; Murray <i>et al.</i>, 2014) che valutano la prevalenza e i <i>pattern</i> prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo. Inoltre, sono stati esaminati </p> | Un membro del <i>Panel</i> discorda dal giudizio formulato. |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>gli studi inclusi nella revisione di Jobski e coll. (2017) e sono stati identificati quegli studi che avevano una popolazione adulta e che riportavano dati dell'uso degli psicostimolanti /o atomoxetina. Sono stati identificati un totale di 9 nuovi studi (Aman <i>et al.</i>, 1995; Esbensen <i>et al.</i>, 2009; Goin-Kochel <i>et al.</i>, 2016; Khanna <i>et al.</i>, 2013; Lake <i>et al.</i>, 2014; Mandell <i>et al.</i>, 2008; Nickels <i>et al.</i>, 2008; Oswald & Sonenklar, 2007; Witwer & Lecavalier, 2005). L'uso degli psicostimolanti e/o atomoxetina variava dal 2,35% al 52,4%, con valori inferiori al 15% osservati nella maggior parte dei casi (in un totale di 10 dei 15 studi considerati). Gli psicostimolanti più utilizzati erano il metilfenidato, la destroamfetamina e i sali di anfetamine.</p> <p>Nella tabella 5 in fondo al presente documento (sezione: utilizzo degli psicostimolanti).</p> <p>Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento, abbiamo inoltre estratto i dati relativi ai <i>drop-out</i> dovuti a qualsiasi causa e ai <i>drop-out</i> dovuti ad eventi avversi negli studi inclusi per valutare l'efficacia e la sicurezza. I risultati dell'analisi dei dati riportati negli RCT inclusi sono riportati nella tabella che segue.</p> <p>Inoltre, sono stati valutati i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (CQC, 2016) svolta nel contesto della campagna <i>“Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both”</i> (STOMP, 2021), un progetto nazionale britannico contro la sovrasomministrazione di farmaci psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, dagli psichiatri, dagli infermieri, dagli psicologi, dai farmacisti, dai terapisti e dagli educatori.</p> <p>Questa indagine ha analizzato i dati dei database CQC (<i>Care quality commission</i>). Un totale di 945 richieste sono state esaminate da parte di <i>Second Opinion Appointed Doctors</i> (SOAD), prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano</p> | |
|--|--|--|

| | <p>già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso degli stimolanti, 39 delle 945 richieste esaminate avevano la prescrizione di almeno uno psicostimolante e/o atomoxetina al momento della indagine. 26 delle 39 richieste (67%) hanno riferito che il paziente aveva una diagnosi per la quale sono normalmente indicati gli psicostimolanti e/o atomoxetina.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992)Nct, 2007 Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970; RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | |
|--|--|---|
| Fattibilità | | |
| È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>Per la presente dimensione la strategia di ricerca non ha identificato studi da valutare in full-text. Nessuno studio di fattibilità sugli psicostimolanti e/o atomoxetina è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>Sono state inoltre cercate informazioni negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Akhondzadeh <i>et al.</i>, 2008; Arnold <i>et al.</i>, 2006; Ghuman <i>et al.</i>, 2009; Elizur <i>et al.</i>, 1979; Eslamzadeh <i>et al.</i>, 2018; Hemmer <i>et al.</i>, 2001; Handen <i>et al.</i>, 2000; Handen <i>et al.</i>, 2015; Harfterkamp <i>et al.</i>, 2012; Jaselskis <i>et al.</i>, 1992)Nct, 2007 Pearson <i>et al.</i>, 2013; Quintana <i>et al.</i>, 1995; Rickels <i>et al.</i>, 1972; Rickels <i>et al.</i>, 1970;</p> | <p>Il Panel osserva che ci sono degli ostacoli nell'attuazione del processo, dovuti ai regolamenti che limitano la prescrizione degli interventi e l'accesso ad essi.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>RUPP, 2005; Scahill <i>et al.</i>, 2015; Shin <i>et al.</i>, 2016; Shyu <i>et al.</i>, 2015; Wheatley, 1969).</p> <p>Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'argomento.</p> | <p>Il Panel ha ampiamente discusso questa dimensione. Il <i>Panel</i> ha anche sottolineato che i farmaci devono essere rivalutati dopo brevi periodi di tempo a causa di possibili effetti collaterali. L'atomoxetina richiede che l'erogazione del farmaco venga effettuata da centri autorizzati alla prescrizione, che possano predisporre un piano terapeutico. Ciò può creare degli ostacoli.</p> |
|--|--|---|

Riassunto dei giudizi

| | GIUDIZI | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|--|--|-----------------------------|---------|-------------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Variano | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Variano | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi molto elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | È in favore del confronto | Probabilmente è in favore del confronto | Non è in favore né dell'intervento né del confronto | Probabilmente è in favore dell'intervento | È in favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |

| GIUDIZI | | | | | | | |
|---------------|-----------------|-------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|-------|--------|
| EQUITA' | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente migliora l'equità | Migliora l'equità | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |

Tipi di raccomandazione

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○ | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○ | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ● | Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○ |
|--|---|---|--|---|

Tabella Grade

Autore/i: Michela Cinquini, Silvia Minozzi, Marien Gonzalez Lorenzo, Ivan Moschetti, Vanna Pistotti.

Data: 27/09/2022

Domanda: Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina?

Setting: Ambulatoriale e Ospedaliero.

| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Valutazione della qualità | | | | Nº di pazienti | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|----------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------------------|---|------------------|
| | | | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | | farmaci stimolanti | non farmaci stimolanti | | |
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^a | molto grave ^b | nessuno | 25 | 29 | - | SMD 0,12 maggio re (-0,15 inferiore a 0,38 maggio re) | ⊕○○○ MOLTO BASSA |

Qualità della vita (QOL) (follow up: medio 8 settimane; valutata con: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 100)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|------------------|---------|
| 1 ¹ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^a | molto grave ^b | nessuno | 25 | 29 | - | SMD 0,12 maggio re (-0,15 inferiore a 0,38 maggio re) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|----|----|---|---|------------------|---------|

Sintomi ADHD (valutato con: Iperattività, Inattenzione, Oppositorietà, Disturbi del Comportamento - studi paralleli)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|------------------|---------|
| 4 ^{1,2,3,4} | studi randomizzati | grave ^c | grave ^d | grave ^a | grave ^e | nessuno | 171 | 176 | - | SMD -0,5 inferiore (-0,78 inferiore a -0,23 inferiore) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|------------------|---------|

Sintomi ADHD (valutato con: Iperattività, Inattenzione, Oppositorietà, Disturbi del Comportamento - studi cross-over)

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|------------------|---------|
| 7 ^{5,6,7,8,9,10,11} | studi randomizzati | grave ^f | non importante ^g | grave ^a | grave ^e | nessuno | 55 | 57 | - | SMD -0,65 inferiore (-0,92 inferiore a -0,38 inferiore) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|------------------|---------|

Funzionamento generale - studi paralleli (follow up: medio 7,4 settimane; valutato con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Peds QL-Family functioning, Home Situations Questionnaires-S, Clinical Global Impression (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento)

| Valutazione della qualità | | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|--|-------------------------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci stimolanti | no farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 5 1,2,4,12,1 3 | studi randomizzati | grave ^f | grave ^h | grave ^a | grave ^e | nessuno | 184 | 185 | - | SMD -0,39 inferiore (-0,74 inferior e a -0,05 inferior e) | ⊕○ ○○ MOLTO BASSA | CRITICA | |

Funzionamento generale- studi cross-over (follow up: medio 9 settimane; valutato con: *Children Global Assessment Scale* (CGAS), *Clinical Global Impression* (CGI). Punteggi minori indicano miglioramento)

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-------------------------|---------|
| 3 ^{8,9,11} | studi randomizzati | grave ⁱ | non importante ^j | grave ^a | grave ^e | nessuno | 42 | 48 | - | SMD -0,61 inferiore (-1,26 inferior e a 0,04 maggiore) | ⊕○ ○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-------------------------|---------|

Comportamento problema - Autoaggressività (follow up: medio 7,4 settimane; valutato con: *Repetitive Behavior Scale-self injury subscale* (RBS), *Nisonger Child Behavior Rating Form- self injurious/stereotypic subscale* (Punteggi minori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 24)

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------|---------|----|----|---|--|-------------------------|---------|
| 2 ^{5,11} | studi randomizzati | grave ^k | non importante | grave ^{a,l} | grave ^e | nessuno | 14 | 14 | - | SMD -0,48 inferiore (-0,84 inferior e a -0,11 inferior e) | ⊕○ ○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------|---------|----|----|---|--|-------------------------|---------|

Disturbi del sonno (valutato con: *CSHQ - Insomnia* (studi paralleli); Scala da: 27 a 81)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-------------------|---------|
| 1 ³ | studi randomizzati | non importante | non importante | grave ^a | grave ^e | nessuno | 30 | 32 | - | SMD 0,08 maggiore (-0,17 inferior e a 0,33 maggiore) | ⊕⊕○ ○ BASSA | CRITICA |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|---------|----|----|---|---|-------------------|---------|

Disturbi del sonno (valutato con: *Symptoms Checklist - Insomnia* (studi cross-over))

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|--|----------------------|--------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|--|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci stimolanti | no farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ⁹ | studi randomizzati | grave ^m | non importante | grave ^a | grave ^e | nessuno | 8 | 8 | - | SMD 0,08 maggio re (0,54 inferiore a 0,7 maggiore) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
| Narcolessia - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
| Sintomi depressivi - non riportato | | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
| Drop-out (follow up: medio 8,5 settimane; valutato con: Numero di pazienti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^{12, 3,4,13} | studi randomizzati | grave ⁿ | non importante | grave ^a | molto grave ^o | nessuno | 21/211 (10,0%) | 23/216 (10,6%) | RR 1,04 (0,49 a 2,22) | 0 meno per 100 (da 5 meno a 13 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |
| Drop-out dovuti ad eventi avversi | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^{1,2,3,4,13} | studi randomizzati | grave ⁿ | non importante | grave ^a | molto grave ^o | nessuno | 12/211 (5,7%) | 10/216 (4,6%) | RR 1,96 (0,37 a 10,41) | 4 più per 100 (da 3 meno a 44 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |
| Eventi avversi (follow up: medio 8,5 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi) | | | | | | | | | | | | |
| 5 ^{1,2,3,4,12} | studi randomizzati | molto grave ^p | molto grave ^q | grave ^a | molto grave ^o | nessuno | 166/190 (87,4%) | 149/194 (76,8%) | RR 1,16 (0,92 a 1,46) | 123 più per 1.000 (da 61 meno a 353 più) | ⊕○○○ MOLTO BASSA | CRITICA |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: intervallo 5 settimane a 12 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi) | | | | | | | | | | | | |
| 2 ^{14,15} | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | grave ^e | nessuno | 21/48 (43,8%) | 4/42 (9,5%) | OR 7,22 (2,21 a 23,57) | 337 più per 1.000 (da 93 più a 617 più) | ⊕⊕○○ BASSA | CRITICA |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi) | | | | | | | | | | | | |

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci stimolanti | non farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 2 ^{16,17} | studi randomizzati | grave ^s | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 43/109 (39,4%) | 30/76 (39,5%) | OR 1,78 (0,57 a 5,55) | 142 più per 1.000 (da 124 meno a 389 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |

Evento avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------|-------------|
| 2 ^{18,19} | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 460/528 51 (0,9%) | 229/191 54 (1,2%) | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 4 più per 1.000 (da 2 più a 7 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|--------------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|---------------------------------------|------|-------------|
| 1 ¹⁸ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | molto grave ^b | nessuno | 4/205 (2,0%) | 0/29 (0,0%) | RR 1,31 (0,07 a 23,74) | 0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|------------------------|---------------------------------------|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------|-------------|
| 1 ¹⁹ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 856/526 46 (1,6%) | 229/191 25 (1,2%) | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 4 più per 1.000 (da 2 più a 7 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|-----------------------|--|------|-------------|
| 1 ²⁰ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 234/- ^u | 630/- ^u | RR 1,61 (1,48 a 1,74) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 più a 1.000 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|--------------------|--------------------|-----------------------|--|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|--------------------|-----------------------|---|------|-------------|
| 1 ²⁰ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 92/- ^u | 304/- ^u | RR 1,07 (0,94 a 1,22) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|--------------------|-----------------------|---|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico)

| Valutazione della qualità | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualit à delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------|---|---------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---|----------------------|-------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci stimolanti | no farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| 1 ²⁰ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 10/- ^u | 42/- ^u | RR 1,33 (0,90 a 1,98) | 1.000 più per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|--|------|-------------|
| 1 ²⁰ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 10/0 ^u | 57/0 ^u | RR 0,70 (0,49 a 1,01) | 1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|--|------|-------------|

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|------------------|-------------------|-----------------------|---|------|-------------|
| 1 ²⁰ | studi osservazionali | estremamente grave ^t | non importante | grave ^a | non importante | nessuno | 4/- ^u | 40/- ^u | RR 0,54 (0,30 a 0,96) | 1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 meno) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|------------------|-------------------|-----------------------|---|------|-------------|

Sonnolenza (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|-----------------------|---|------|-------------|
| 2 ^{16,17} | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | Molto grave ^b | nessuno | 5/114 (4,4%) | 8/76 (10,5%) | OR 0,41 (0,12 a 1,37) | 59 meno per 1.000 (da 91 meno a 34 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|-----------------------|---|------|-------------|

Vertigini (follow up: intervallo 1 settimana a 4; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|------|-------------|
| 2 ^{16,17} | studi randomizzati | grave ^s | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 7/114 (6,1%) | 5/76 (6,6%) | OR 1,31 (0,40 a 4,24) | 19 più per 1.000 (da 38 meno a 164 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|------|-------------|

Mal di testa (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| Valutazione della qualità | | | | | | | | Nº di pazienti | | Effetto | | Qualità delle prove | Importanza |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--|------|---------------------|------------|
| Nº degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di applicabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | farmaci stimolanti | no farmaci stimolanti | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | | |
| 2 ^{15,16} | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 6/56 (10,7%) | 6/59 (10,2%) | OR 1,06 (0,34 a 3,35) | 5 più per 1.000 (da 65 meno a 173 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA | CRITICA |

Insonnia (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|---------------|--------------|-----------------------|---|------|-------------|---------|
| 1 ¹⁶ | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 11/46 (23,9%) | 7/49 (14,3%) | OR 1,89 (0,66 a 5,38) | 97 più per 1.000 (da 44 meno a 330 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA | CRITICA |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|---------------|--------------|-----------------------|---|------|-------------|---------|

Nausea (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|------|-------------|---------|
| 2 ^{16,17} | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | Molto grave ^b | nessuno | 4/114 (3,5%) | 2/76 (2,6%) | OR 1,52 (0,31 a 7,57) | 13 più per 1.000 (da 18 meno a 144 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|---|------|-------------|---------|

Tremore (follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|---|------|-------------|---------|
| 2 ^{15,16} | studi randomizzati | grave ^r | non importante | non importante | molto grave ^b | nessuno | 5/56 (8,9%) | 2/59 (3,4%) | OR 2,83 (0,51 a 15,67) | 56 più per 1.000 (da 16 meno a 321 più) | ⊕○○○ | MOLTO BASSA | CRITICA |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|------------------------|---|------|-------------|---------|

Suicidio - non riportato

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | IMPORTANTE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per possibile applicabilità indiretta dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. I dati sono provenienti da studi che hanno incluso solo bambini.
- Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in uno studio per *attrition*.

- d) Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata ($I^2=82\%$), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento.
- e) Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti).
- f) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias*. Inoltre due di questi studi sono ad alto rischio di distorsione per *attrition* o *selection bias*.
- g) Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale moderata ($I^2=50\%$), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dai diversi sottogruppi di trattamento. All'interno del sottogruppo di studi con metilfenidato, l'eterogeneità viene messa in relazione soprattutto alla presenza di altri *bias* oltre al *carry-over bias*.
- h) Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata ($I^2=88\%$), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento.
- i) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in tutti gli studi per *carry-over bias*. Inoltre, uno di questi studi è ad alto rischio di distorsione per *selection bias*.
- j) Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità elevata ($I^2=77\%$), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dalle stime di effetto dei diversi sottogruppi di trattamento.
- k) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 *trial* per *other bias* e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i trial.
- l) Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini.
- m) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias* e *selection bias*.
- n) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*.
- o) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità campionaria (*OIS not met*) e c'è un ampio intervallo di confidenza che non lascia intendere se l'intervento sia benefico che dannoso.
- p) Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*. Rischio non chiaro nella maggior parte dei *trial* per quanto riguarda *selection bias*, *detection bias* e *performance bias*.
- q) Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità ($I^2= 87\%$; $p < 0,00001$).

- r) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *selection bias* e *performance bias*.
- s) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *performance bias* e *attrition bias*.
- t) Abbassato di tre livelli per alto rischio di distorsione. I risultati sono stati valutati con ROBINS-I.
- u) Totale di partecipanti analizzati 1224. Studio osservazionale (Prima- dopo).

Bibliografia

1. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
2. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):905-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
3. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
4. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
5. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(10):1196-205. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000231976.28719.2a>
6. RUPP. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch gen psychiatry*. 2005;62(11):1266-74.

7. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1995;25(3):283-94. <https://doi.org/10.1007/BF02179289>
8. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. 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;23(5):337-51. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0096>
9. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(5):322-7.
10. 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;30(3):245-55. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
11. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(4):329-39. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0137>
12. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences.* 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
13. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>
14. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry.* 1969.
15. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry.* 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
16. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>

17. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
18. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
19. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
20. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ.* 2016;353:i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>

Summary of Findings (SoF)

| Esiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|--|---|---|---------------------------|---|--|
| | Rischio con non usari | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Qualità della vita (QOL) valutata con: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 100 <i>follow up</i> : medio 8 settimane | La media qualità di vita (QOL) era 0 | SMD 0,12 maggiore (-0,15 inferiore a 0,38 maggiore) | - | 54 (1 RCT) ¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b} |
| Sintomi ADHD- studi paralleli valutati con: Iperattività, Inattenzione, Oppositorietà, Disturbi del Comportamento - studi paralleli | La media dei sintomi ADHD era 0 | SMD -0,5 inferiore (-0,78 inferiore a -0,23 inferiore) | - | 347 (4 RCT) ^{1,2,3,4} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,e} |
| Sintomi ADHD- studi cross-over (studi incrociati) valutati con: Iperattività, Inattenzione, Oppositorietà, Disturbi del Comportamento - studi cross-over | La media dei sintomi ADHD era 0 | SMD -0,65 inferiore (-0,92 inferiore a -0,38 inferiore) | - | 112 (7 RCT) ^{5,6,7,8,9,10,11} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,f,g} |
| Funzionamento generale - studi paralleli valutato con: <i>Children Global Assessment Scale</i> (CGAS), Peds QL-Family functioning, <i>Home Situations Questionnaires-S</i> , <i>Clinical Global Impression</i> (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento; <i>follow up</i> : medio 7,4 settimane | La media del funzionamento generale - studi paralleli era 0 | SMD -0,39 inferiore (-0,74 inferiore a -0,05 inferiore) | - | 369 (5 RCT) ^{1,2,4,12,13} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,g,h} |
| Funzionamento generale - studi cross-over (studi incrociati) valutato con: <i>Children Global Assessment Scale</i> (CGAS), <i>Clinical Global Impression</i> (CGI). Punteggi minori indicano miglioramento; <i>follow up</i> : medio 9 settimane | La media del funzionamento generale- studi cross-over (studi incrociati) era 0 | SMD -0,61 inferiore (-1,26 inferiore a 0,04 maggiore) | - | 90 (3 RCT) ^{11,8,9} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,i,j} |

| Esi | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|---|---|--|----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Comportamento problema - Autoaggressività valutato con: <i>Repetitive Behavior Scale-self injury subscale</i> (RBS), <i>Nisonger Child Behavior Rating Form- self injurious/stereotypic subscale</i> (Punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 24 <i>follow up</i> : medio 7,4 settimane | La media del comportamento problema - Autoaggressività era 0 | SMD -0,48 inferiore (-0,84 inferiore a -0,11 inferiore) | - | 28 (2 RCT) ^{11,5} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,k,l} |
| Disturbi del sonno valutato con: <i>CSHQ - Insomnia</i> (studi paralleli) Scala da: 27 a 81 | La media dei disturbi del sonno era 0 | SMD 0,08 maggiore (-0,17 inferiore a 0,33 maggiore) | - | 62 (1 RCT) ³ | ⊕⊕○○ BASSA ^{a,c} |
| Disturbi del sonno valutato con: <i>Symptoms Checklist - Insomnia</i> (studi incrociati) | La media dei disturbi del sonno era 0 | SMD 0,08 maggiore (-0,54 inferiore a 0,7 maggiore) | - | 16 (1 RCT) ⁹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,m} |
| Narcolessia - non riportato | - | - | - | - | - |
| Sintomi depressivi - non riportato | - | - | - | - | - |
| <i>Drop-out</i> valutato con: Numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi ragione <i>follow up</i> : medio 8,5 settimane | Popolazione in studio | | RR 1,04 (0,49 a 2,22) | 427 (6 RCT) ^{1,2,3,4,13} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,n,o} |
| <i>Drop-out</i> dovuti ad eventi avversi | Popolazione in studio | | RR 1,96 (0,37 a 10,41) | 427 (6 RCT) ^{1,2,3,4,13} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,n,o} |
| Eventi avversi valutati con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up</i> : medio 8,5 settimane | Popolazione in studio | | RR 1,16 (0,92 a 1,46) | 384 (5 RCT) ^{1,2,3,4,12} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,o,p,q} |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) <i>follow up</i> : intervallo 5 settimane a 12 settimane | Popolazione in studio | | OR 7,22 (2,21 a 23,57) | 90 (2 RCT) ^{14,15} | ⊕⊕○○ BASSA ^{c,f} |
| | Popolazione in studio | | | | |

| Esoni | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|--------------------------------------|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| Evento avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso) <i>follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane</i> | 395 per 1.000 | 537 per 1.000 (271 a 784) | OR 1,78 (0,57 a 5,55) | 185 (2 RCT) ^{16,17} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,s} |
| Evento avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso) | Popolazione in studio | | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 72.005 (2 studi osservazionali) ^{18,19} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni) | Popolazione in studio | | RR 1,31 (0,07 a 23,74) | 234 (1 studio osservazionale) ¹⁸ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,t} |
| Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico) | Popolazione in studio | | RR 1,36 (1,17 a 1,57) | 71.771 (1 studio osservazionale) ²¹ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie) | Popolazione in studio | | RR 1,61 (1,48 a 1,74) | (1 studio osservazionale) ^{22,u} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione) | Popolazione in studio | | RR 1,07 (0,94 a 1,22) | (1 studio osservazionale) ^{22,u} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico) | Popolazione in studio | | RR 1,33 (0,90 a 1,98) | (1 studio osservazionale) ^{22,u} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico) | Popolazione in studio | | RR 0,70 (0,49 a 1,01) | (1 studio osservazionale) ^{22,u} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca) | Popolazione in studio | | RR 0,54 (0,30 a 0,96) | (1 studio osservazionale) ^{22,u} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,t} |
| Sonnolenza valutata con: Pazienti con eventi avversi <i>follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane</i> | Popolazione in studio | | OR 0,41 (0,12 a 1,37) | 190 (2 RCT) ^{18,19} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r} |
| Vertigini valutate con: Pazienti con eventi avversi | Popolazione in studio | | OR 1,31 (0,40 a 4,24) | 190 (2 RCT) ^{18,19} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,s} |

| Estiti | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | | Effetto relativo (95% CI) | Nº dei partecipanti (studi) | Qualità delle prove (GRADE) |
|---|--|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | Rischio con non usarli | Rischio con usare psicostimolanti | | | |
| follow up: intervallo 1 settimana a 4 | | | | | |
| Mal di testa valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 102 per 1.000 | 107 per 1.000 (37 a 275) | OR 1,06 (0,34 a 3,35) | 115 (2 RCT) ^{17,18} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r} |
| Insomnia valutata con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 143 per 1.000 | 240 per 1.000 (99 a 473) | OR 1,89 (0,66 a 5,38) | 95 (1 RCT) ¹⁸ | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r} |
| Nausea valutata con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 26 per 1.000 | 39 per 1.000 (8 a 170) | OR 1,52 (0,31 a 7,57) | 190 (2 RCT) ^{18,19} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r} |
| Tremore valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimana a 4 settimane | Popolazione in studio 34 per 1.000 | 90 per 1.000 (18 a 355) | OR 2,83 (0,51 a 15,67) | 115 (2 RCT) ^{17,18} | ⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r} |
| Suicidio - non riportato | - | - | - | - | - |

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. Dati provenienti da studi che hanno incluso solo bambini;
- Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni;
- Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400);
- Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata ($I^2=82\%$), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento;
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in uno studio per *attrition bias*;
- Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale moderata ($I^2=50\%$), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può

essere spiegata dai diversi sottogruppi di trattamento. All'interno del sottogruppo di studi con metilfenidato, l'eterogeneità viene legata soprattutto alla presenza di altri *bias* oltre al *carry-over bias*;

- g) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias*. Inoltre, due di questi studi sono ad alto rischio di distorsione per *attrition* o *selection bias*;
- h) Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata ($I^2=88\%$), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento;
- i) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in tutti gli studi per *carry-over bias*. Inoltre, uno di questi studi è ad alto rischio di distorsione per *selection bias*;
- j) Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale elevata ($I^2=77\%$), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dalle stime di effetto dei diversi sottogruppi di trattamento;
- k) Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini;
- l) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 *trial* per *other bias* e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i *trial*;
- m) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per *carry-over bias* e *selection bias*;
- n) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*;
- o) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (*OIS not met*) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni;
- p) Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 *trial* per *other bias*, in 1 *trial* per *attrition bias*, in 1 *trial* per *reporting bias*. Rischio non chiaro nella maggior parte dei *trial* per quanto riguarda *selection bias*, *detection bias* e *performance bias*;
- q) Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità ($I^2=87\%$; $p<0,00001$);
- r) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *selection bias* e *performance bias*;
- s) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in *performance bias* e *attrition bias*;
- t) Abbassato di tre livelli per alto rischio di distorsione. I risultati sono stati valutati con ROBINS-I;
- u) Totale di partecipanti analizzati 1224. Studio osservazionale (Prima- dopo).

Bibliografia

1. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
2. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):905-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
3. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanficine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
4. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
5. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(10):1196-205. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000231976.28719.2a>
6. RUPP. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch gen psychiatry*. 2005;62(11):1266-74
7. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995;25(3):283-94. <https://doi.org/10.1007/BF02179289>
8. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. 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;23(5):337-51. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0096>
9. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-7

10. 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;30(3):245-55. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
11. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(4):329-39. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0137>
12. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences.* 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
13. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>
14. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry.* 1969
15. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry.* 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
16. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>
17. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in midly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
18. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
19. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
20. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder

(ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*. 2016;353:i2550.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>

Tabella 3: farmaci per i quali è necessario stabilire la dose prescritta nell'ASD

| INN | ATC | Confezione | Rimborso | PP | Costo SSN | Dose/die (mg) | Costo SSN/mese | Indicazione(i) approvata(e) |
|---------------------------|---------|------------------|----------|-------------|------------|---------------|----------------|--|
| Caffeina (citrato) | N06BC01 | 10 fiale, 20 mg | C OSP | € 324.00 | € 196.32 | | | Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri. Dose attacco 20mg/kg; mantenimento 5mg/kg |
| Piracetam | N06BX03 | 40 cpr, 1200 mg | C | € 14.30 | € 14.30 | | | Trattamento del mioclono corticale, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci. Dose/die da 7,2 a 24 g |
| Citicolina | N06BX06 | 3 fiale, 1000 mg | C | € 8.00 | € 8.00 | 1000 | € 80.00 | Trattamento di supporto delle sindromi parkinsoniane. |
| Aniracetam | N06BX11 | 20 cpr, 750 mg | C | € 25.50 | € 25.50 | 1500 | € 76.50 | Disturbi dell'attenzione e della memoria dell'anziano di origine degenerativa o vascolare. |
| Acetilcarnitina | N06BX12 | 30 cpr, 500 mg | C | € 27.20 | € 27.20 | 1000 | € 54.40 | Lesioni meccaniche e infiammatorie tronculari e radicolari del nervo periferico. |
| Idebenone | N06BX13 | 180 cpr, 150 mg | A PHT | € 10,426.40 | € 6,317.50 | 900 | € 6,317.50 | Trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) |
| Idebenone | N06BX13 | 30 cpr, 45 mg | C | € 53.50 | € 32.42 | 90 | € 64.83 | Indicazione classe C: deficit cognitivo-comportamentali conseguenti a patologie cerebrali sia di origine vascolare che degenerativa. Indicazione 648/1996: miocardiosi nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich. |

Fonte dei dati: Farmadati, 05/08/2019

A parità di confezione, è stata selezionata la specialità con minore Prezzo al Pubblico (PP)

Qualora il farmaco fosse elencato nella lista di trasparenza (15/07/2019), è stato considerato il prezzo di riferimento rimborsato dal SSN.

I farmaci inseriti nel Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) sono dispensati in distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC). Il costo a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), senza aggiungere i costi di distribuzione del farmaco, che sono "nulli" per la DD e variano da regione a regione per la DPC.

Tabella 4: Farmaci non in commercio o listati

| INN | Nota |
|-------------------------|----------------------------|
| Adrafinil | Non in commercio |
| Amfetamina | Non in commercio |
| Armodafinil | Non reperito in banca dati |
| Dexamfetamina | Non in commercio |
| Fenetillina | Non in commercio |
| Fenozolone | Non in commercio |
| Fipexide | Non in commercio |
| Linopirdina | Non reperito in banca dati |
| Lisdexamfetamina | Non in commercio |
| Mebicar | Non reperito in banca dati |
| Metamfetamina | Non in commercio |
| Nizofenone | Non in commercio |
| Oxiracetam | Non in commercio |
| Pemolina | Non in commercio |
| Phenibut | Non reperito in banca dati |
| Pipradolo | Non in commercio |
| Pirisudanolo | Non in commercio |
| Pramiracetam | Non in commercio |
| Prolintano | Non in commercio |
| Vinpocetina | Non in commercio |

Fonte dei dati: Farmadati, 05 agosto 2019

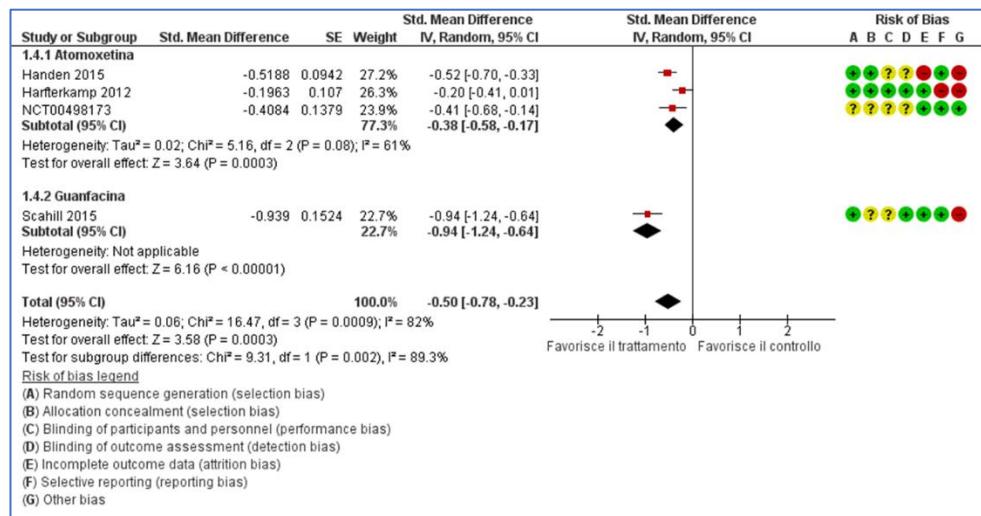
Tabella 5: utilizzo degli psicostimolanti

| Autore, anno | Paese (regione) | N° partecipanti | Rango di età | Uso psicostimolanti (n, %) | Tipo di psicostimolanti (n, %) |
|---------------------|--|-----------------|-----------------|----------------------------|--|
| Aman 1995 | Stati Uniti (North Carolina) | 838 | 1 a 82 anni | - n = 55, 6.6% | - Metilfenidato (n = 42, 5.01%) - Distroamfetamina (n = 9, 1.07%) - Pemolina (n = 4, 0.47%) |
| Aman 2003 | Stati Uniti (Ohio) | 417 | 2 a 46 anni | - n = 47, 11.3% | - Metilfenidato (Ritalin, altri) (n = 38, 9.1%) - Distroamfetamina (Dexedrine) (n = 6, 1.4%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 3, 0.7%) |
| Bachmann 2013 | Germania | 1124 | 0 a 24 anni | - n = 140, 12.5% | NR |
| Esbensen 2009 | Stati Uniti | 121 | 20 a 48 anni | - n = 4, 3% | NR |
| Dalsgaard 2013 | Danimarca | 9698 | 0 a 20 anni | - n = 1577, 16% | NR |
| Goin-Kochel | Stati Uniti, Inghilterra, Irlanda, Canada, Australia, Nuova Zelanda, altro | 479 | 1.7 a 21.9 anni | - n = 27, 9.4% | NR |
| Green 2006* | Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Filippine, Afghanistan, Albania, Algeria, Danimarca, Egitto, Isola, India, Israele, Malesia, Sudafrica, Regno Unito | 552 | 0 a 21 anni | - n = 51, 9.23% | - Metilfenidato (Ritalin) (n = 25, 4.6%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 18, 3.2%) - Distroamfetamina (Dexedrine) (n = 8, 1.4%) |
| Khanna 2013 | Stati Uniti | 170 | 22 a 64 anni | - N = 4, 2.35% | NR |
| Lake 2014 | Canada | 363 | 12 a 30 anni | - n = 56, 15.4% | NR |
| Langworthy-Lam 2002 | Stati Uniti (North Carolina) | 1538 | 3 a 56 anni | - n = 214, 13.9% | - Metilfenidato (n = 77, 5%) - Distroamfetamina - Sali di amfetamine (n = 76, 4.9%) - Metilfenidato, rilascio prolungato (n = 35, 2.27%) |
| Mandell 2008 | Stati Uniti | 4804 | 18 a 21 anni | - n = 432, 9% | NR |
| Murray 2014 | Regno Unito | 5651 | 0 a 24 anni | - n = 446, 7.89% | - Metilfenidato (n = 401, 7.1%) |
| Nickels 2008 | Stati Uniti | 124 | 0 a 21 anni | - n = 65, 52.4% | - Metilfenidato (n = 52, 41.9%) - Distroamfetamina (n = 34, 27.4%) - Sali misti di anfetamina (n = 13, 10.5%) |
| Oswald 2007 | Stati Uniti | 2390 | 0 a 20 anni | - n = 644, 26.9% | - Metilfenidato, distroamfetamina, dexmetilfenidato, modafinil e pemolina (N, %: NR) |
| Wiltwer 2005 | Stati Uniti | 353 | 2 a 21 anni | - n = 86, 24% | - Metilfenidato, rilascio immediato (n = 32, 9.1%) - Metilfenidato, rilascio sostenuto (n = 17, 4.8%) - Distroamfetamina, rilascio immediato (n = 37, 10.4%) |

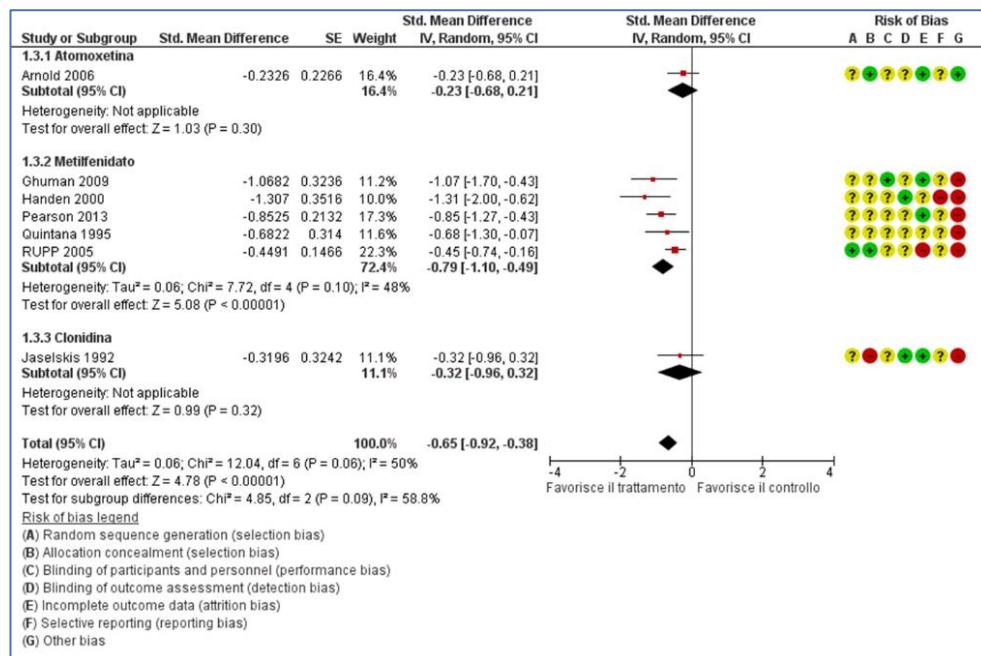
*I rispondenti al sondaggio sono i genitori dei bambini con autismo; NR: non riportato

FOREST PLOT

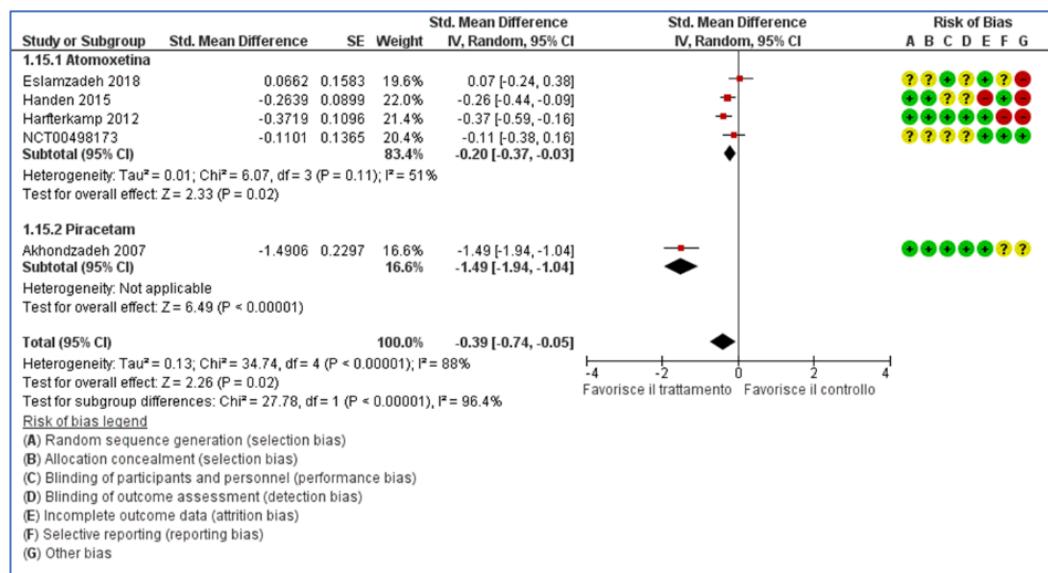
Sintomi ADHD (studi paralleli)



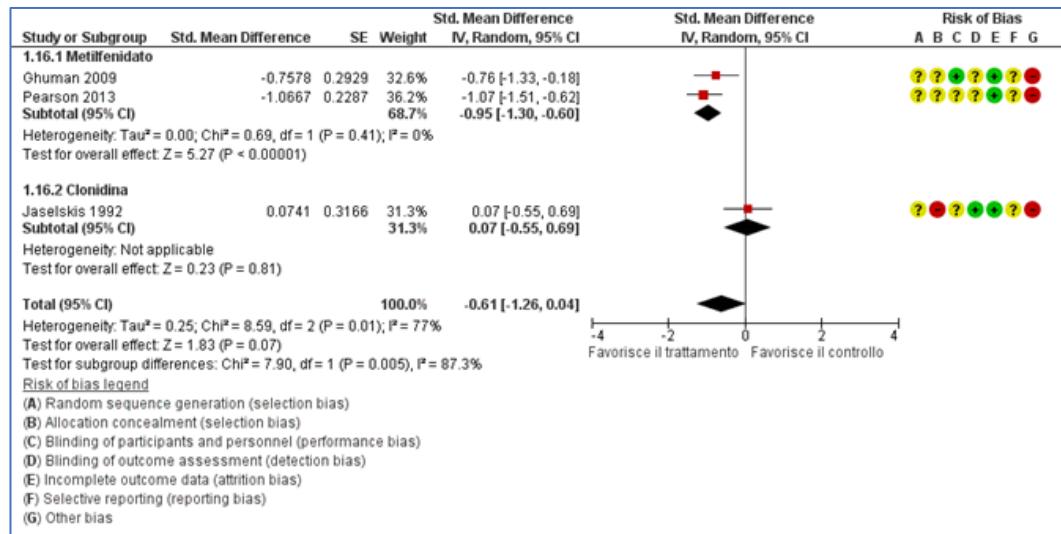
Sintomi ADHD studi cross-over (studi incrociati)



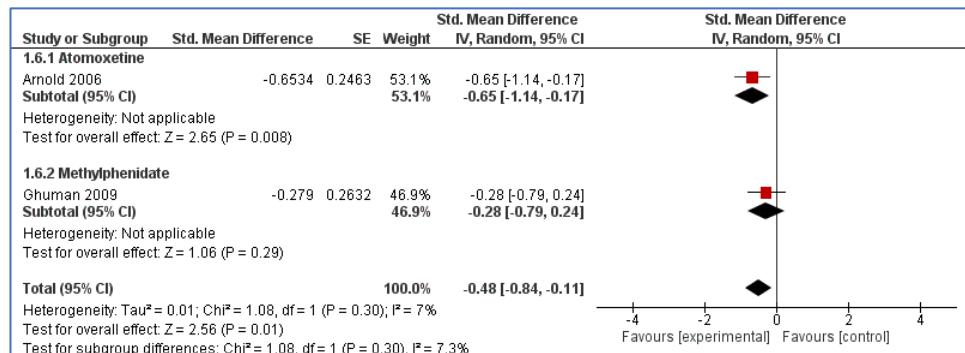
Funzionamento generale- studi paralleli



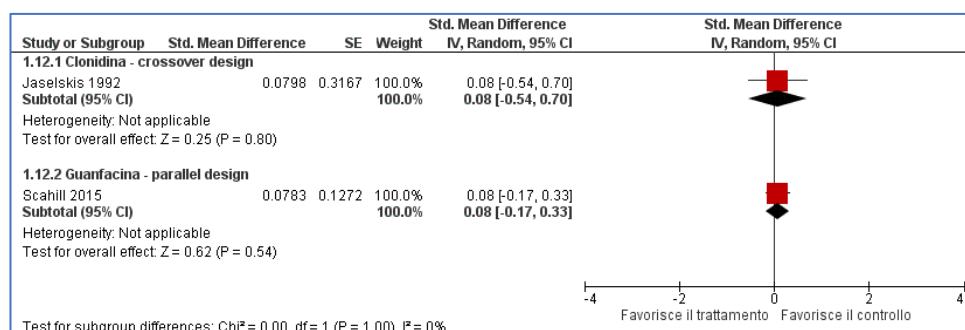
Funzionamento generale - studi cross-over (studi incrociati)



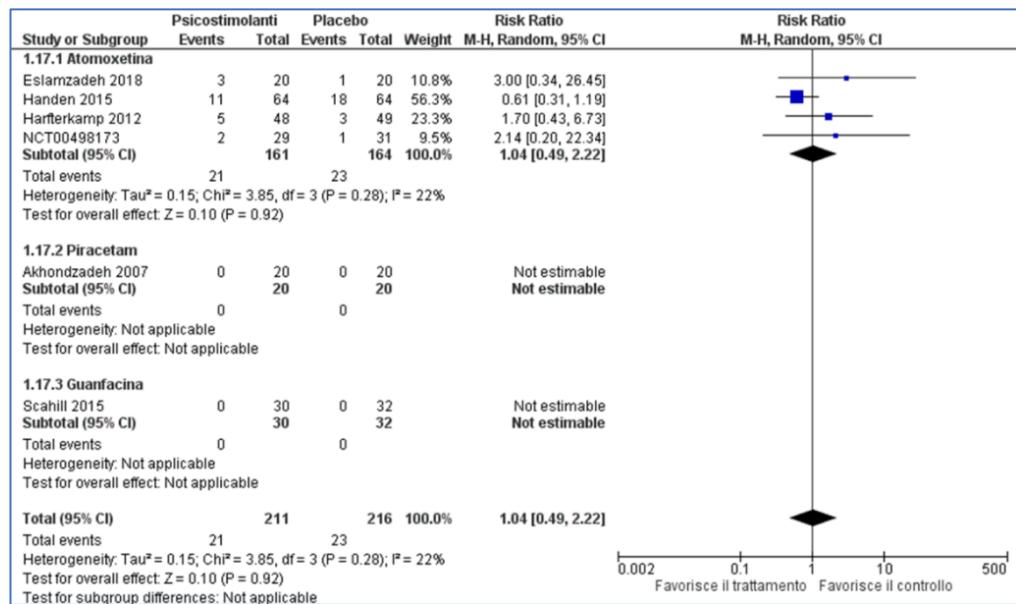
Comportamento problema - Autoaggressività



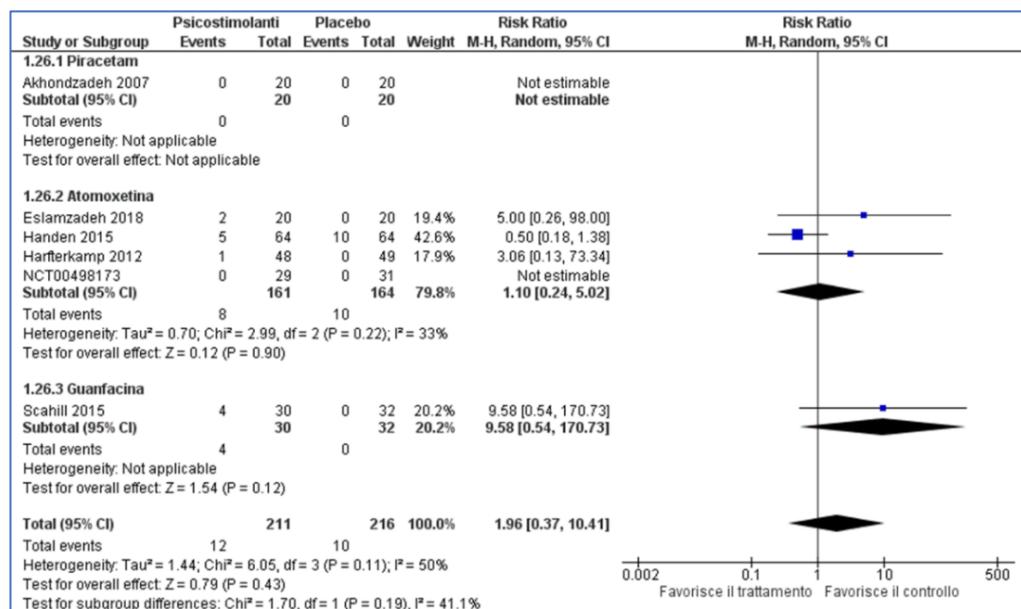
Disturbi del sonno



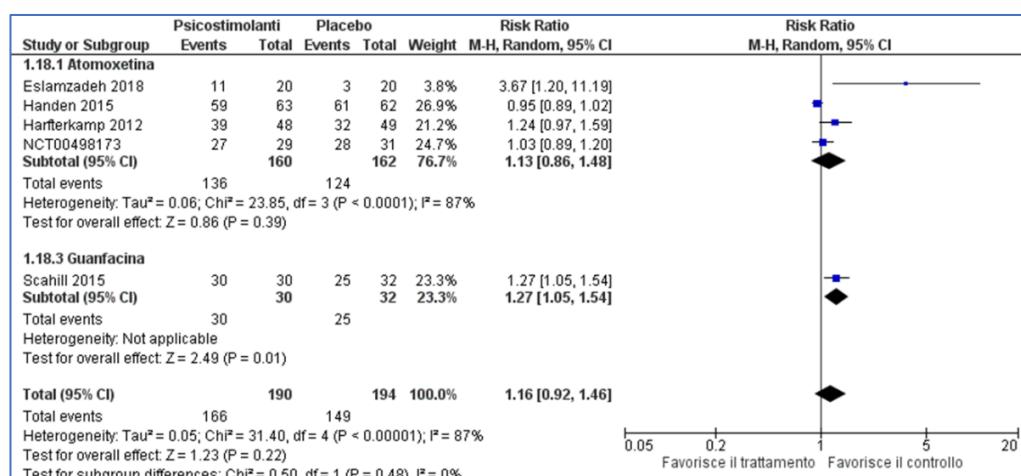
Drop-out



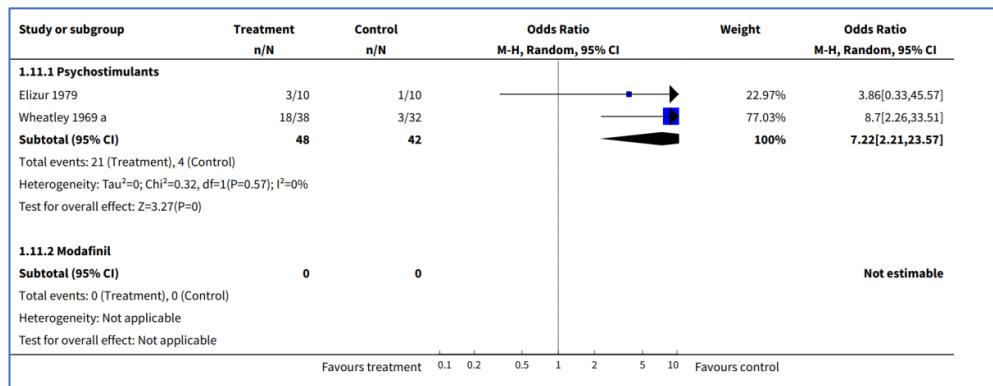
Drop-out dovuti ad eventi avversi



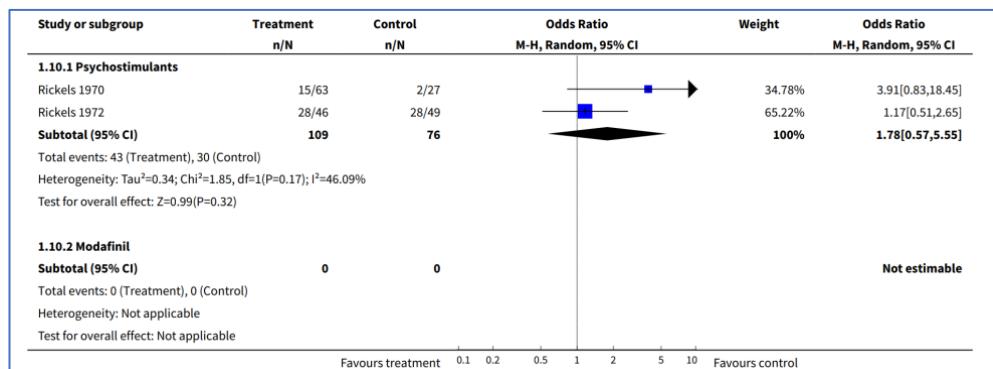
Eventi avversi follow up: 8.5 settimane



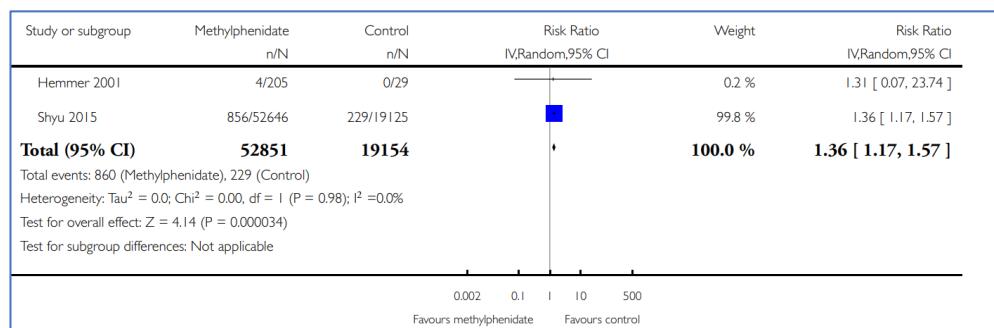
Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso)(*follow up*: intervallo 5 settimane a 12 settimane)



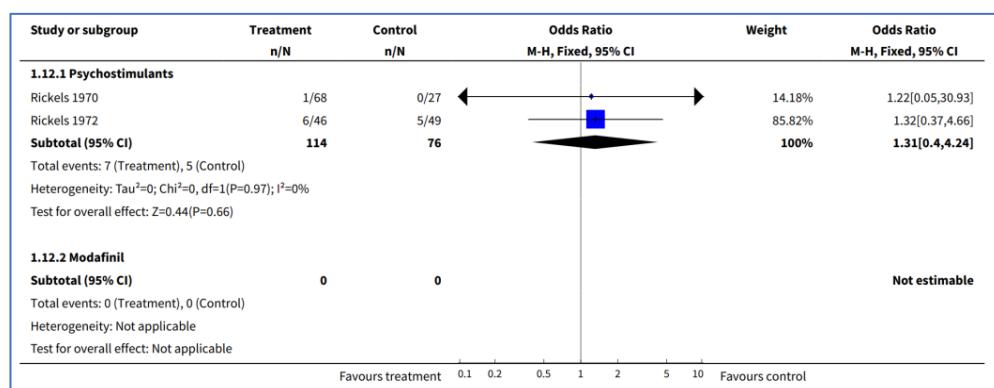
Eventi avversi (valutato come persone con almeno un evento avverso)(*follow up*: intervallo 1 settimana a 4 settimane)



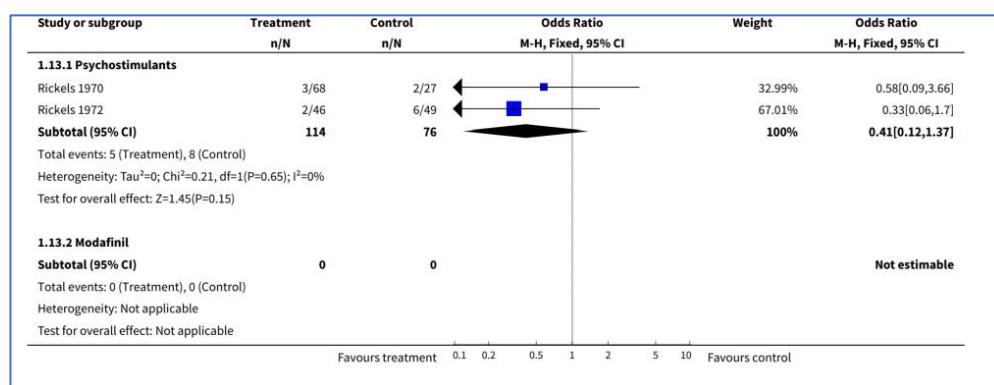
Eventi avversi gravi (valutato come persone con almeno un evento avverso)



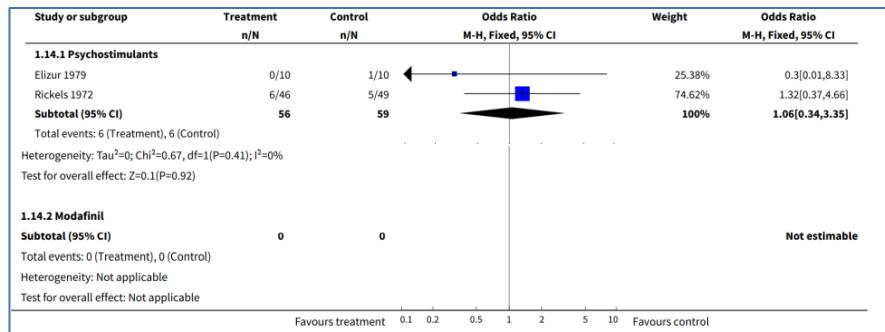
Vertigini



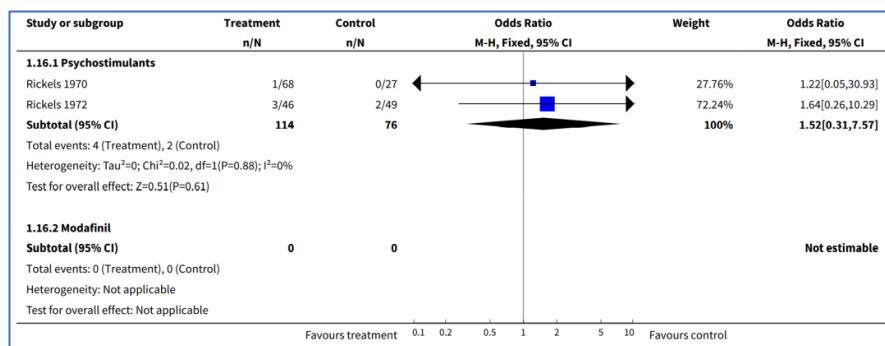
Sonnolenza



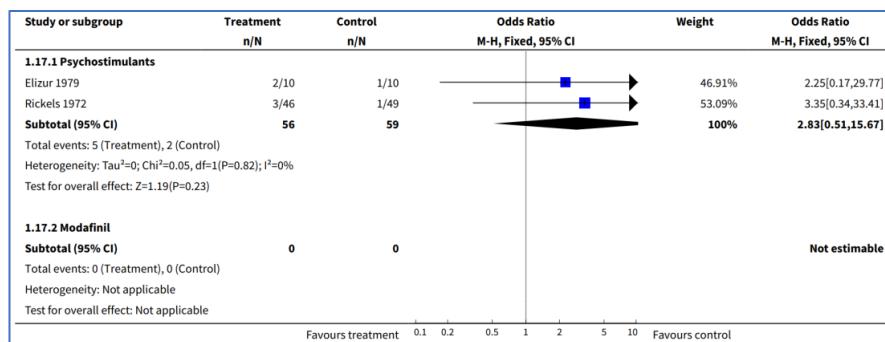
Mal di testa



Nausea



Tremore



Bibliografia

1. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(3):237-45. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0084-3>
2. Aman MG, editor Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Semin Pediatr Neurol.* 2004: Sep;11(3):225-8. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2004.07.006>
3. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(5):527-34. <https://doi.org/10.1023/a:1025883612879>
4. Aman MG, Smith T, Arnold LE, Corbett-Dick P, Tumuluru R, Hollway JA, et al. A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1412-24. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.006>
5. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarnhare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(12):1672-81. doi: 10.1097/00004583-199512000-00018
6. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(10):1196-205. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000231976.28719.2a>
7. 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. Arztbl. Int.* 2014;111(3):25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0025>
8. Beherer L, Quilici G, Rosier A, Gerardin P, Campion D, Guillain O. [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *Encephale.* 2014;40(2):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>
9. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2013;35(2):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.015>
10. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>

11. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD006722. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006722.pub2>
12. Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;12(4):461-73. <https://doi.org/10.1586/ern.12.23>
13. CQC. Care Quality Comission. Learning disability - Survey of detained patients medication; 2016. Available from: https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20160209-Survey_of_medication_for_detained_patients_with_a_learning_disability.pdf.
14. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *JAMA.* 2013;175(9). <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0111>
15. Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology.* 2018;235(11):3137-48. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9>
16. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(11):1615-29. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.674110>
17. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(2):130-46
18. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients--a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry.* 1979;14(3):127-34. <https://doi.org/10.1159/000468371>
19. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(9):1339-49. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0750-3>
20. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences.* 2018; 12(2). Available from: <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>
21. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(7):493-9. <https://doi.org/10.1017/s0012162205000952>

22. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(4):329-39. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0137>
23. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard CG, et al. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine.* 2016;34(11):1335-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.008>
24. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil.* 2006;27(1):70-84. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.12.002>
25. Greven P, Sikirica V, Chen YJ, Curtice TG, Makin C. Comparative treatment patterns, healthcare resource utilization and costs of atomoxetine and long-acting methylphenidate among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ.* 2017;18:893-904. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0836-8>
26. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(11):905-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
27. 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;30(3):245-55. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
28. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. 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;51(7):733-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
29. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):99-102. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00240-x)
30. Hollway JA, Aman MG, Mendoza-Burcham MI, Silverman L, Arnold LE, Tumuluru R, et al. Caregiver satisfaction with a multisite trial of atomoxetine and parent training for attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral noncompliance in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(9):807-14. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0130>

31. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*. 2014;231:999-1009. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3263-x>
32. Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I, Schuster JM. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharm*. 2016;6(5):317-34. <https://doi.org/10.1177/2045125316647686>
33. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-7
34. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatr*. 2016;29(2):103-25. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000233>
35. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):8-28. <https://doi.org/10.1111/acps.12644>
36. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(2):161-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01563.x>
37. Kronenberg LM, Slager-Visscher K, Goossens PJ, van den Brink W, van Achterberg T. Everyday life consequences of substance use in adult patients with a substance use disorder (SUD) and co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or autism spectrum disorder (ASD): a patient's perspective. *BMC Psychiatry*. 2014;14:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0264-1>
38. Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunsky Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(9):486-93. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0011>
39. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(4):311-21. <https://doi.org/10.1089/104454602762599853>
40. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ, et al. Psychotropic medication use among insured children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47:144-54. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2946-7>

41. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121(3):e441-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>
42. Martin A, Scahill L, Klin A, Volkmar FR. Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(7):923-31. <https://doi.org/10.1097/00004583-199907000-00024>
43. Mohammadi MR, Salmanian M, Akhondzadeh S. Autism Spectrum Disorders in Iran. *Iran J Child Neurol*. 2011; 5(4): 1-9. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v5i4.2670>
44. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):1011-21. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3140-7>
45. Nash K, Carter KJ. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *Int J Psychiatr Med*. 2016;51(2):201-10. <https://doi.org/10.1177/0091217416636600>
46. Nct, 2007. Massachusetts General Hospital. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00498173. Updated August 14, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173>
47. Nickels KC, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(2):75. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31815f24f7>
48. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(3):348-55. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.17303>
49. Owley T. The pharmacological treatment of autistic spectrum disorders. *CNS Spectr*. 2002;7(9):663-9. <https://doi.org/10.1017/s109285290002215x>
50. 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;12(4):542-52. <https://doi.org/10.1002/aur.2059>
51. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. 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;23(5):337-51. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0096>
52. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*. 2008;118(1):6-14. <https://doi.org/10.1172/JCI32483>
53. Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. *Am Fam Physician*. 2006;73(12):2175-83.
54. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995;25(3):283-94. <https://doi.org/10.1007/BF02179289>
55. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/cpt1972134595>
56. Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, Weise CC, Pereira-Ogan JA, Hesbacher PT. Pemoline and methylphenidate in midly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1970;11(5):698-710. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115698>
57. Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry*. 2009;21(4):213-36. PMID: 19917212
58. RUPP. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch gen psychiatry*. 2005;62(11):1266-74.
59. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
60. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*. 2016;353:i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>
61. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
62. Stigler KA, Erickson CA, Mullett JE, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(1):75-8. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0019>

63. STOMP 2021. Royal College of Psychiatrists. Position Statement PS05/21. Stopping the over-prescribing of people with intellectual disability, autism or both (STOMP) and supporting treatment and appropriate medication in paediatrics (STAMP). Royal College of Psychiatrists; 2021. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/position-statement-ps0521-stomp-stamp.pdf?sfvrsn=684d09b3_6
64. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD012069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
65. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011144.pub2>
66. Treister R, Trudeau JJ, Van Inwegen R, Jones JK, Katz NP. Development and feasibility of the misuse, abuse, and diversion drug event reporting system (MADDERS®). *Am J Addict.* 2016;25(8):641-51. <https://doi.org/10.1111/ajad.12459>
67. Venkat A, Jauch E, Russell WS, Crist CR, Farrell R. Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. *Postgrad. Med. J.* 2012;88(1042):472-81. <https://doi:10.1136/postgradmedj-2011-130727>
68. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry.* 1969.
69. WHO 2022. World Health Organization. Autism spectrum disorders. 2022. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. last visited 23/10/22
70. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):671-81. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.671>
71. Yamamoto K, Tsujii N, Ota T, Kishimoto T, Iida J. Pharmacotherapy for the treatment of aggression in pediatric and adolescent patients with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: A questionnaire survey of 571 psychiatrists. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;71(8):554-61. <https://doi.org/10.1111/pcn.12523>

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni degli interessi sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente al quesito.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al PICO 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.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici negli adulti con autismo ha determinato la sussistenza di rilevanti conflitti di interesse (livello 3) per due membri del *Panel*: Keller e Politi. La misura da attuare per la gestione di questi conflitti di interesse è l'esclusione dei suddetti membri del *Panel* dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri dell'EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida, 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*. La raccomandazione prodotta dal *Panel* è stata quindi sottoposta a consultazione pubblica con gli *Stakeholder* al fine di permettere a tutti i portatori di interessi nei confronti della Linea Guida di commentare valutare e fornire i propri commenti.

La consultazione pubblica è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 5 affermazioni. Gli *Stakeholder* sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Le affermazioni sono state le seguenti:

1. la raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare;
2. la raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare;
3. la valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove;
4. la valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove;
5. le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

Dei 123 *Stakeholder* abilitati, 34 (27,6%) hanno fatto accesso alla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica; di questi, 17 *Stakeholder* (50,0%) hanno risposto ai due questionari predisposti per ognuna delle raccomandazioni.

Dei 17 *Stakeholder* che hanno partecipato, 3 appartengono a società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie (17,6%), 5 associazioni di pazienti e familiari/*caregiver* e rappresentanti dei cittadini (29,4 %), 8 sono enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc) (47,1%), 1 è un istituto di ricerca pubblico o privato (5,9 %). Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo di farmaci psicostimolanti: PcASD adulte senza comorbidità di ADHD

| | Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|---|-------------------------------------|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 4,1 |
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,9 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,9 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,8 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | 3,7 |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|-----------|---|-----------------|---------------------------|
| 1 | UOS NPIA Bari Area Metropolitana Responsabile CAT ASL BA | - | |
| 2 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva (AITNE) | - | |
| 3 | Sezione Italiana della Società Europea di Psicoterapia Psicoanalitica (SIEFPP) | - | |
| 4 | Società Psicoanalitica Italiana | - | |
| 5 | APS Integramente | - | |

| | | | |
|-----------|--|--|---|
| 6 | Associazione Scientifica Italiana Logopedia (ASIL) | - | |
| 7 | Associazione Risorse Autismo Onlus (A.R.A.) | - | |
| 8 | Società Tecnico Scientifica di Terapia Occupazionale (SITO) | La Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO) si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale. | Commento che non prevede risposta da fornire |
| 9 | Coordinamento Toscano delle Associazioni per la Salute Mentale (CTSAM) | - | |
| 10 | ANGSA Onlus | <p>La formulazione ha forma e lessico non pienamente comprensibile ai non addetti ai lavori (coloro che non elaborano linee guida), che non necessariamente sono personale sanitario.</p> <p>L'attuale trattazione della linea guida relativa l'implementazione della raccomandazione è praticamente assente. I difetti del quesito 1 sono gli stessi già indicati per il quesito 1 della raccomandazione 1/a.</p> <p>L'incertezza su quali farmaci si intendano definire condiziona il voto</p> | <p>Le raccomandazioni della presente Linea Guida 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.</p> <p>Il testo narrativo che accompagna la pubblicazione della raccomandazione è stato articolato in funzione di completare i testi presentati nei materiali tecnici.</p> <p>Il <i>Panel</i> giudica alcune parti del commento poco chiaro, non si comprende se vengono fornite indicazioni specifiche di prescrizione o se si intendesse commentare parti</p> |

| | | | |
|-----------|--------------|---|--|
| | | <p>delle risposte successive. Si concorda sulla raccomandazione generale (quindi valida anche per Atomoxetina, Metilfenidato ed ogni altro farmaco indicato nell'Evidence) di non usare farmaci quando non esistono prove di efficacia.</p> <p>Nel caso qui trattato di adulti con ASD senza ADHD la raccomandazione si rafforza, perché non esistono ancora prove di efficacia neppure in adulti con ADHD soltanto, ai quali la normativa italiana attuale ammette la prescrizione di Metilfenidato soltanto se utilizzato con buoni risultati nella minore età.</p> <p>Si chiede per tutti i farmaci non validati scientificamente di rispettare le regole dell'uso di farmaci off label, che possono dare buoni risultati stante la varietà delle cause e delle manifestazioni dell' ASD, chiedendo il consenso e vigilando con cura sull'andamento della situazione.</p> <p>Si chiede di promuovere la ricerca scientifica e il monitoraggio sui farmaci in uso nei casi di ASD, nei casi di ADHD, nei casi in cui si presenta la comorbidità e nel caso più generale dei disturbi del neuro sviluppo, senza volere trasporre automaticamente le linee guida di alcune patologie psichiatriche a esordio dopo la fanciullezza in questo gruppo di persone che presentano esordio nella primissima infanzia.</p> | <p>del testo della presente raccomandazione.</p> <p>Si segnala che la presente raccomandazione fa riferimento alle PcASD senza ADHD. Il <i>Panel</i> fa presente che esiste una raccomandazione specifica per la popolazione ASD e ADHD.</p> |
| 11 | Anffas Onlus | - | |

| | | | |
|-----------|--|---|---|
| 12 | Fondazione MARINO | - | |
| 13 | Associazione Italiana di Fisioterapia (AIFI) Nazionale | - | |
| 14 | Gruppo Asperger onlus | <p>Sono probabili errori di diagnosi di ADHD e quindi persone di questo gruppo finirebbero nell'altro per sbaglio; la qualità delle prove è molto bassa, Quindi c'è un'estrema incertezza nel vietare gli psicostimolanti, invece il divieto dovrebbe avere più forza; le osservazioni sono per la somministrazione del farmaco, quindi sono state copiate per errore dalla raccomandazione 1a.</p> | <p>Si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> <p>Si corregge l'errore indicato nella raccomandazione 1a e si articola ulteriormente le sezioni aggiuntive nel documento che accompagna la pubblicazione per evidenziare gli elementi della raccomandazione a favore del confronto.</p> |

Consultazione pubblica sulla raccomandazione relativa all'utilizzo all'utilizzo degli psicostimolanti e/atomoxetina in PcASD e ADHD

| | Domanda | Media dei punteggi assegnati |
|--|---|-------------------------------------|
| | La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare. | 3,2 |
| | La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare. | 3,2 |
| | La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove. | 3,5 |
| | La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove. | 3,5 |
| | Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). | 3,5 |

| N. | Nome Stakeholder | Commento | Risposta del Panel |
|-----------|--|--|--|
| 1 | UOS NPIA Bari Area Metropolitana Responsabile CAT ASL BA | - | |
| 2 | Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva (AITNE) | la variabile del disturbo associato ADHD compare solo nella raccomandazione e rende la domanda ambigua nel suo insieme | Il <i>Panel</i> ritiene che gli EtD si differenzino sufficientemente nella descrizione e indicazione della popolazione. Il <i>Panel</i> articola ulteriormente le sezioni aggiuntive nel documento narrativo che accompagna la pubblicazione per evidenziare gli elementi distintivi. |
| 3 | Sezione Italiana della Società Europea di Psicoterapia Psicoanalitica (SIEFPP) | - | |
| 4 | Società Psicoanalitica Italiana | - | |
| 5 | APS Integramente | - | |
| 6 | Associazione Scientifica Italiana Logopedia (ASIL) | - | |
| 7 | Associazione Risorse Autismo Onlus (A.R.A.) | - | |
| 8 | Società Tecnico Scientifica di Terapia Occupazionale (SITO) | La Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO) si astiene | Commento che non prevede risposte da fornire. |

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| | | dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale. | |
| 9 | Coordinamento Toscano delle Associazioni per la Salute Mentale (CTSAM) | - | |
| 1 0 | ANGSA Onlus | <p>Nella letteratura scientifica sugli effetti degli stimolanti non risultano adulti diagnosticati con autismo che presentano insieme la sintomatologia ADHD. È errato perseverare nella proposta metodologica, già in precedenza proposta dai due <i>Panel</i>, che vorrebbe fare riferimento alle evidenze che esistono in coloro che presentano la sintomatologia dell'ADHD soltanto. Oltre tutto i riferimenti scarsissimi sulla letteratura che si pretende esistere sugli adulti sono errati perché si spaccia per ricerca sugli adulti quella fatta su minori fino a 17 anni. L'indicazione all'uso data dal <i>Panel</i>, che sulla base di ricerche sui minori</p> | <p>La presente Lg ha seguito un processo il cui riferimento è il manuale metodologico ISS pubblicato sul sistema SNLG: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf</p> <p>Il processo è metodologicamente trasparente, rigoroso, standardizzato a livello internazionale che si basa sulla metodologia GRADE per la valutazione delle qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni.</p> <p>I dati di letteratura riscontrati prevedono la formulazione della raccomandazione, ancorché in assenza di prove sulla popolazione diretta (PcASD con ADHD), il metodo Grade permette di valutare prove indirette sulla popolazione, qualora vi sia un razionale clinico e scientifico.</p> <p>I dettagli sulla qualità delle prove sono disponibili nelle spiegazioni dell'evidence profile presenti nei materiali supplementari.</p> <p>Si segnala che la raccomandazione è per l'appunto condizionata, ovvero può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento.</p> <p>Il <i>Panel</i> concorda di articolare le sezioni aggiuntive. La domanda è stata inoltre articolata aggiungendo "psicostimolanti e/o atomoxetina". I costi sono uno dei parametri che orienta il <i>Panel</i> nella formulazione della raccomandazione, come previsto dal manuale SNLG e il Grade.</p> <p>Rispetto alla nota si controlla la presenza di eventuali refusi.</p> |

| | | | |
|----------------------|--------------|---|--|
| | | <p>ammette esservi risultati non desiderati accanto a quelli voluti, risulta pertanto doppiamente ingiustificata. L'atomoxetina, citata in bibliografia, non è uno stimolante e dunque la formulazione della raccomandazione è errata.</p> <p>Il basso costo della terapia non dovrebbe neppure interessare il <i>Panel</i>, perché questa è competenza delle Linee di indirizzo e perché il prezzo dei farmaci dipende da molte variabili che il <i>Panel</i> mostra di non conoscere.</p> <p>Le nota aggiuntiva fornisce informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile). Ci si riferisce a quanto scritto fra parentesi alla fine ? Ma non è una nota. Forse che c'erano più note (l'articolo Le, plurale, lo lascia immaginare) che non sono state riportate?</p> | |
| 1 1 | Anffas Onlus | Devono essere precise le modalità per il monitoraggio della terapia farmacologica con cadenza stabilita come fatto per gli altri farmaci. | Il <i>Panel</i> ha articolato la sezione monitoraggio. |

| | | | |
|----------------------|--------------------------|---|---|
| 1 2 | Fondazione MARINO | <p>Le raccomandazioni 1A e 1B potrebbero essere formulate in maniera più fruibile, in particolare dando maggior risalto alla popolazione clinica. Si segnala che metilfenidato e atomoxetina sono indicati entrambi come stimolanti. Tale affermazione dovrebbe essere rivista, avendo il secondo classificazione diversa. Tali farmaci presentano vincoli normativi e indicazioni AIFA differenti che possono avere dei risvolti nella pratica clinica. Atomoxetina presenta indicazione AIFA per l'utilizzo nell'adulto, mentre metilfenidato è indicato solo per continuità terapeutica. Altrimenti configura <i>off-label</i>. Tali aspetti potrebbero essere indicati per favorire un utilizzo corretto e consapevole o quanto meno l'indicazione di rivolgersi ai Centri di terzo livello. La linea guida dovrebbe stressare in modo più esplicito che la</p> | <p>La domanda è stata inoltre articolata aggiungendo "psicostimolanti e/o atomoxetina". I vincoli normativi e le indicazioni AIFA sono state trattati nella sezione implementazione. Il <i>Panel</i> segnala di aver visionato già i riferimenti bibliografici insieme al gruppo di revisione sistematica (ErT) e che non soddisfano i criteri di inclusione per la valutazione delle prove di efficacia e i dati non sono estraiibili. I dettagli sulla qualità delle prove sono disponibili nelle spiegazioni dell'evidence profile presenti nei materiali supplementari.</p> |
|----------------------|--------------------------|---|---|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>letteratura a sostegno dell'utilizzo dei farmaci per l'ADHD nell' ASD è molto limitata e le conclusioni non sono generalizzabili agli adulti, essendo gli studi focalizzati quasi esclusivamente sui bambini. Si segnalano le seguenti pubblicazioni che danno sostegno a un atteggiamento di cautela estrema in questa popolazione per cui almeno in età infantile, i dati di efficacia sembrano essere meno significativi rispetto alla popolazione ADHD.</p> <p>Ugualmente i dati relativi agli effetti collaterali sembrano deporre per una peggior tollerabilità.</p> <p>- Mahajan R., et al., 2012 Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders.</p> <p>- Muit JJ, Bothof N, Kan CC. gennaio 2020, su Journal of Attention Disorders Pharmacotherapy of ADHD in Adults With Autism Spectrum</p> | |
|--|--|--|

| | | | |
|----------------|--|---|--|
| | | <p>Disorder: Effectiveness and Side Effects</p> <p>- Dove D, Warren Z, McPheeters ML, Taylor JL, Sathe NA, Veenstra-Vander Weele J 2012.</p> <p>Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. <i>Pediatrics</i> 130(4): 717-26</p> | |
| 1 3 | Associazione Italiana di Fisioterapia (AIFI) Nazionale | - | |
| 1 4 | Gruppo Asperger onlus | <p>Ci sono i problemi delle prescrizioni <i>off-label</i> e l'assenza di farmacovigilanza quindi le limitazioni e controlli esistenti non sono sufficienti a prevenire l'abuso; ci sono dubbi se i farmaci funzionino, i benefici non sono superiori ai danni, non ci sono studi sugli adulti nello spettro e ci si è basati sui bambini o sui neurotipici; purtroppo la diagnosi di co-occorrenza di ADHD in questa popolazione presenta spesso difficoltà, nel caso si avesse una diagnosi sbagliata di co-occorrenza, farebbe cadere dentro per sbaglio in questa raccomandazione.</p> | <p>La presente Lg ha seguito un processo il cui riferimento è il manuale metodologico ISS pubblicato sul sistema SNLG: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf</p> <p>Il processo è metodologicamente trasparente, rigoroso, standardizzato a livello internazionale che si basa sulla metodologia GRADE per la valutazione delle qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni.</p> <p>I dati di letteratura riscontrati prevedono la formulazione della raccomandazione, ancorché in assenza di prove sulla popolazione diretta (PcASD con ADHD), il metodo Grade permette di valutare prove indirette sulla popolazione, qualora vi sia un razionale clinico e scientifico.</p> <p>I dettagli sulla qualità delle prove sono disponibili nelle spiegazioni dell'evidence profile presenti nei materiali tecnici.</p> <p>Si segnala che la raccomandazione è per l'appunto condizionata, ovvero può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento.</p> <p>I vincoli normativi e le indicazioni AIFA sono state trattati nella sezione implementazione.</p> <p>Infine, si condivide l'importanza della precisione diagnostica personalizzata prima di prescrivere un trattamento farmacologico. Tuttavia, tale aspetto non rientra tra le valutazioni di esito effettuate per il presente PICO, in cui la popolazione inclusa si riferisce a persone con presenza/assenza di diagnosi precise (categorie diagnostiche discrete già formulate).</p> |

| | | |
|-----------------|--|--|
| Punteggio medio | | |
|-----------------|--|--|

Revisione esterna indipendente

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”.

Formulazione finale della raccomandazione

L'analisi dei dati sui giudizi espressi dagli *Stakeholder* che hanno partecipato alla consultazione pubblica sulle raccomandazioni formulate dal *Panel* di esperti della LG sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, sono state accolte dai membri del *Panel* e sono state elaborate dai *content expert* e l'intero gruppo di lavoro. I materiali presentati in sede di revisione hanno tenuto conto di quei commenti, ritenuti dai membri del *Panel*, validi e implementabili tuttavia non si evidenziano particolari aree di criticità relativamente alla chiarezza dell'intervento, alla possibilità di misurare l'applicazione della raccomandazione, alla valutazione della forza della raccomandazione e della qualità delle prove.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il panel ha provveduto ad integrare i suggerimenti nella versione finale della raccomandazione. Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Adulti senza comorbidità di ADHD

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di non utilizzare i farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina in adulti con ASD senza comorbidità di ADHD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Adulti e comorbidità di ADHD

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di utilizzare i farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina in adulti con ASD e ADHD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).