

Sistema nazionale
per le linee guida



Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti



Ministero della Salute



Servizio Sanitario della Toscana

Nota per gli utilizzatori

Le linee guida rappresentano uno strumento che consente un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella pratica clinica quotidiana. Si tratta di raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, che possono essere utilizzate come strumento per medici e amministratori sanitari per migliorare la qualità dell'assistenza e razionalizzare l'utilizzo delle risorse.

Le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica del singolo medico e di tutte le circostanze di contesto. Le linee guida rappresentano una sintesi delle migliori conoscenze disponibili e possono essere uno strumento di aggiornamento e formazione per il medico. Spetta dunque alla competenza e all'esperienza del singolo professionista decidere in che misura i comportamenti raccomandati, pur rispondendo a standard qualitativi definiti sulla base delle più aggiornate prove scientifiche, si applichino al caso clinico particolare.



Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti

LINEA GUIDA 21

Data di pubblicazione: ottobre 2011
Data di aggiornamento: ottobre 2015

Redazione
Giulia Candiani, Raffaella Daghini, Zadig, Milano

Impaginazione
Luisa Goglio

Il presente documento è stato realizzato con il finanziamento del programma di ricerca *La salute mentale nel bambino e nell'adolescente – Unità operativa approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico*, nell'ambito dei programmi di ricerca finalizzata del Ministero della salute.

Presentazione

Questa linea guida sui trattamenti dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti, si sviluppa all'interno del primo programma nazionale di ricerca sulla salute mentale nell'infanzia e nell'adolescenza, il Programma strategico Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico e rappresenta il primo documento di questo tipo prodotto dal Sistema nazionale per le linee guida nell'area della salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza.

Con il Programma strategico la linea guida condivide la finalità generale, ossia produrre attraverso gli strumenti della ricerca scientifica risultati trasferibili alla pratica clinica, nonché fruibili da tutti i soggetti interessati.

Nell'ampio panorama di offerte terapeutiche rivolte alle persone con disturbi dello spettro autistico, questa linea guida fornisce un orientamento su quali sono gli interventi per cui sono disponibili prove scientifiche di valutazione di efficacia, articolando le raccomandazioni per la pratica clinica sulla base di queste prove.

Considerata la gravità dei quadri clinici associati ai disturbi dello spettro autistico, l'impatto che questi disturbi hanno sulla vita delle persone e delle loro famiglie durante tutto l'arco della vita, nonché la difficoltà per gli operatori di orientarsi tra le molte offerte terapeutiche disponibili, certamente questa linea guida rappresenta il primo, indispensabile passo per garantire una risposta adeguata ai bisogni terapeutici di queste persone.

È prevista anche una versione per il pubblico di questa linea guida, che riteniamo di importanza fondamentale per garantire l'auspicata partecipazione consapevole delle famiglie e dei cittadini alla gestione del proprio stato di salute.

Alfonso Mele
Istituto superiore di sanità

Gruppo di lavoro

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Alfonso Mele Istituto superiore di sanità

COORDINATORI

Marina Dieterich Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Salvatore De Masi Azienda ospedaliero universitaria Meyer, Firenze

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

PANEL

Maurizio Bacigalupi Società italiana di epidemiologia psichiatrica (SIEP)

Corrado Blandizzi Divisione di farmacologia, Scuola medica, Università di Pisa

Ernesto Caffo Società italiana di psicopatologia (SOPSI)

Paolo Carbonatto Società italiana di medicina generale (SIMG)

Laura Conca Federazione italiana medici pediatri (FIMP)

Salvatore De Masi Azienda ospedaliero universitaria Meyer, Firenze

Marina Dieterich Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Maurizio Elia IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Troina (Enna)

Maurizio Fabrizi Federazione italiana medici di medicina generale (FIMMG)

Giovanna Gison Associazione nazionale unitaria psicomotricisti e terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva italiani (ANUPI)

Renzo Guerrini Azienda ospedaliero universitaria Meyer, Firenze

Laura Imbimbo Federazione delle associazioni nazionali a tutela delle persone con autismo e sindrome di Asperger (FANTASIA)

Antonio Lo Iacono Società italiana di psicologia (SIP)

Giovanni Marino Federazione delle associazioni nazionali a tutela delle persone con autismo e sindrome di Asperger (FANTASIA)

Roberto Militerni Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (SINPIA)

Massimo Molteni IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (Lecco)

Franco Nardocci Unità operativa di neuropsichiatria infantile, AUSL Ravenna

Maria Osti Società italiana di pediatria (SIP)

Angelo Picardi Istituto superiore di sanità

Pierluigi Politi Società italiana di psichiatria (SIP)

Melchiorre Presti Direzione sanitaria aziendale, Azienda sanitaria di Reggio Calabria

Teresa Proietti Associazione italiana dei terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (AITNE)

Tiziana Rossetto Federazione logopedisti italiani (FLI)

Mario Serrano Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

Aldina Venerosi Istituto superiore di sanità

Giacomo Vivanti La Trobe University, Melbourne (Australia)

FORMATORI DEI VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Salvatore De Masi Azienda ospedaliero universitaria Meyer, Firenze

Marina Dieterich Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Mariapina Gallo ARSAN Regione Campania

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Luciano Sagliocca ARSAN Regione Campania

VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Floriana Boffo Associazione italiana dei terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (AITNE)

Marianna Boso Università di Pavia

Davide Broglia Università di Pavia

Salvatore Cappello Azienda sanitaria locale Roma E

Marcella Caputi Università di Pavia

Maria Valeria Di Martino Ospedale Monaldi, Napoli

Alessandro Froli Università di Napoli

Francesca Galeotti Istituto superiore di sanità

Stefania Mantarro Università di Pisa

Guido Militeri Università di Napoli

Simonetta Monti Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Paolo Orsi Università di Pavia

Umberto Provenzani Università di Pavia

Sara Rinaldi Federazione logopedisti italiani (FLI)

Daniela Simone IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (Lecco)

Angela Valli IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (Lecco)

COMITATO DI SCRITTURA DEL DOCUMENTO

Marina Dieterich Azienda sanitaria locale 6, Livorno

Salvatore De Masi Azienda ospedaliero universitaria Meyer, Firenze

Massimo Molteni IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (Lecco)

Franco Nardocci Unità operativa di neuropsichiatria infantile, AUSL Ravenna

REFEREE

Giovanni Cioni Dipartimento di neuroscienze dell'età evolutiva, IRCCS Stella Maris, Pisa

Benedetto Vitiello Child & adolescent treatment & preventive intervention research branch, National institute of mental health, Bethesda (Stati Uniti)

DOCUMENTALISTI

Rosaria Rosanna Cammarano Istituto superiore di sanità

Maurella Della Seta Istituto superiore di sanità

SEGRETERIA TECNICA

Linda Agresta Istituto superiore di sanità

Simonetta Crateri Istituto superiore di sanità

Giuseppina Iantosca Istituto superiore di sanità

Antonella Marzolini Istituto superiore di sanità

Fabrizio Marzolini Istituto superiore di sanità

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Franca D'Angelo Istituto superiore di sanità

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Note allo schema di *grading*

L'argomento di questa linea guida e la natura delle prove raccolte dalla letteratura hanno indotto il *panel* a non adottare alcuno schema di *grading*.

Il gruppo di lavoro ha infatti deciso di esprimere in parole la forza delle raccomandazioni, ovvero l'intensità con la quale si raccomanda una determinata pratica clinica, ritenendo che un'accurata formulazione del testo permetta di esplicitare ugualmente (o meglio) la forza delle raccomandazioni, evitando però la schematizzazione e salvaguardando eventuali limitazioni di ambiti di applicazione o altre sfumature.

Indice

Introduzione	11
- Premessa	11
- Definizione e caratteristiche del disturbo	12
- Epidemiologia	13
- Eziopatogenesi	13
- Prognosi	14
- Considerazioni finali	15
Metodi	17
- Percorso di elaborazione delle linee guida	17
- Chi ha elaborato la linea guida	18
- Fasi di sviluppo della linea guida	18
- Costituzione del <i>panel</i> multidisciplinare di esperti	18
- Adozione/adattamento di linee guida	18
- Revisione sistematica della letteratura	20
- Formulazione delle raccomandazioni	21
- Revisione esterna	21
- Aggiornamento	22
- Struttura del documento	22
- Disponibilità del documento integrale	22
Interventi non farmacologici	25
- Risultati ricerca di letteratura	25
- Interventi mediati dai genitori	25
- Interventi comunicativi	32
- Supporto per le abilità comunicative	32
- Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione	36
- Programmi educativi	41
- Interventi comportamentali e psicologici strutturati	43
- Programmi intensivi comportamentali	43
- Interventi per comportamenti specifici	56
- Terapia cognitivo comportamentale	59
- Auditory integration training	61
- Musicoterapia	62
- Problemi del sonno	63
- Comunicazione facilitata	64

- Interventi biomedici e nutrizionali	65
- Diete di eliminazione di caseina e/o glutine	65
- Integratori alimentari	67
- Melatonina	69
- Terapia con ossigeno iperbarico	70
- Altri trattamenti	71

Interventi farmacologici 75

- Risultati ricerca di letteratura	75
- Premessa	75
- Antipsicotici	76
- Risperidone	76
- Aripiprazolo	82
- Olanzapina	85
- Aloperidolo	87
- Altri antipsicotici	88
- Stimolanti del sistema nervoso centrale	88
- Metilfenidato	88
- Atomoxetina	91
- Naltrexone	93
- Secretina	93
- Antidepressivi	94
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)	94
- Venlafaxina	97
- Chelazione	97
- Altri trattamenti	98

Interventi precoci 101

- Risultati ricerca di letteratura	101
- Premessa	101
- Sintesi delle prove	102
- Analisi delle prove	103
- Raccomandazioni	105

Modelli di fornitura dei servizi 107

- Risultati ricerca di letteratura	107
- Sintesi delle prove	107
- Analisi delle prove	108

Introduzione

Premessa

Le conoscenze in merito al disturbo autistico (sindrome da alterazione globale dello sviluppo psicologico, secondo l'ICD-10, *International statistical classification of diseases and related health problems*, cioè la classificazione internazionale delle malattie pubblicata dall'Organizzazione mondiale della sanità nel 1992) sono in continuo sviluppo e se ne aggiungono di nuove incessantemente, grazie al lavoro di numerosi gruppi di ricerca presenti in tutto il mondo. Tuttavia, a oltre 60 anni dalla sua individuazione da parte di Leo Kanner (1943), persistono ancora notevoli incertezze in termini di eziologia, di elementi caratterizzanti il quadro clinico, di confini nosografici con sindromi simili, di diagnosi, di presa in carico e di evoluzione a lungo termine.

La sensibilità di istituzioni e opinione pubblica è senz'altro cresciuta, ma ancora non ha raggiunto un grado di consapevolezza adeguato a favorire e promuovere lo sviluppo di un intervento ordinato e sistematico a favore dei soggetti affetti da questo disturbo e alle loro famiglie. I servizi di Neuropsichiatria infantile hanno progressivamente sviluppato adeguate competenze cliniche e diagnostiche che, unite a una crescente sensibilità nel mondo dei pediatri, hanno significativamente migliorato il livello e i tempi della prima diagnosi. Molto però rimane da fare, specie per garantire un'omogenea diffusione di prassi diagnostiche adeguate e tempestive su tutto il territorio nazionale. Più critica si presenta la situazione riguardo la presa in carico clinica e soprattutto l'adozione di efficaci percorsi di intervento, basati su una solida metodologia e supportati da prove scientifiche adeguate. La complessità del disturbo autistico, la presenza di un quadro fenomenico molto diversificato, non solo sul piano delle competenze funzionali e sociali, che fa ipotizzare la presenza di possibili sottotipi o – secondo un'impostazione nosografica differente – di diverse possibili comorbidità psichiatriche, uniti alla naturale modificazione nel corso dello sviluppo, rendono particolarmente complessa l'adozione di modalità di intervento adeguate.

A ciò si aggiunge la frammentarietà degli studi sull'efficacia dei diversi modelli di intervento sperimentati, legati sia alla complessità dei modelli da verificare sia alla difficoltà di condurre studi controllati e di buon disegno metodologico su adeguati campioni di popolazione. Le difficoltà sono ascrivibili a complessi dilemmi di natura etica – si pensi per esempio al problema dei gruppi di controllo – e alla difficoltà di sviluppare sistemi di misurazione oggettivi, e quindi confrontabili, su parametri comportamentali che sono comunque sempre sottoposti a una spontanea modulazione ambientale.

In considerazione della complessità dell'argomento, per superare il disorientamento degli operatori coinvolti nella diagnosi e nella formulazione del progetto terapeutico ed evitare che ciò si ripercuota negativamente sui genitori e sulla tempestività ed effica-

cia del trattamento, è emersa, all'interno del Primo programma nazionale di ricerca sulla salute mentale nell'infanzia e nell'adolescenza, l'esigenza di elaborare una linea guida specificatamente dedicata agli interventi a favore dei bambini e degli adolescenti affetti da disturbi dello spettro autistico e alle loro famiglie, da mettere a disposizione di tutta la comunità nazionale.

Le linee guida, in generale, consistono in raccomandazioni per la pratica clinica ricavate dai dati scientifici prodotti dalla letteratura internazionale, secondo una prestabilita metodologia di ricerca *evidence based*. Le linee guida possono riguardare uno specifico aspetto di una situazione patologica o aspetti più generali, e rappresentano un punto di riferimento per gli operatori interessati, per tutti coloro che hanno a che fare professionalmente con una determinata condizione patologica e più in generale per tutti i cittadini.

Questa linea guida tratta in modo esclusivo degli interventi rivolti a bambini e adolescenti (nella fascia di età tra 0 e 18 anni) con disturbi dello spettro autistico. Proprio la metodologia di ricerca adottata per elaborare la linea guida determina che gli interventi affrontati nel documento siano solo quelli su cui sono disponibili studi scientifici volti a valutarne l'efficacia. Gli interventi che non sono stati sottoposti a verifica di efficacia attraverso studi scientifici di adeguata validità (secondo i criteri adottati di selezione degli studi, vedi capitolo *Metodi* a pagina 17) non sono trattati nella linea guida.

Nell'ampio panorama di offerte terapeutiche rivolte alle persone con disturbi dello spettro autistico, questa linea guida fornisce un orientamento su quali sono gli interventi per cui sono disponibili prove scientifiche di valutazione di efficacia, articolando sulla base di queste prove le raccomandazioni per la pratica clinica.

Proprio la finalità di un'ampia diffusione di questa linea guida rende opportuna una breve introduzione sulle caratteristiche principali del disturbo, idonea a rendere comprensibile anche ai "non addetti ai lavori" la complessa realtà cui questa linea guida è rivolta.

Definizione e caratteristiche del disturbo

L'autismo è una sindrome comportamentale causata da un disordine dello sviluppo, biologicamente determinato, con esordio nei primi 3 anni di vita. Le aree prevalentemente interessate da uno sviluppo alterato sono quelle relative alla comunicazione sociale, alla interazione sociale reciproca e al gioco funzionale e simbolico.

In termini più semplici e descrittivi, i bambini con autismo:

- hanno compromissioni qualitative del linguaggio anche molto gravi fino a una totale assenza dello stesso
- manifestano incapacità o importanti difficoltà a sviluppare una reciprocità emotiva, sia con gli adulti sia con i coetanei, che si evidenzia attraverso comportamenti, atteggiamenti e modalità comunicative anche non verbali non adeguate all'età, al contesto o allo sviluppo mentale raggiunto
- presentano interessi ristretti e comportamenti stereotipi e ripetitivi.

Tutti questi aspetti possono accompagnarsi anche a ritardo mentale, che si può pre-

sentare in forma lieve, moderata o grave. Esistono quadri atipici di autismo con un interessamento più disomogeneo delle aree caratteristicamente coinvolte o con sintomi comportamentali meno gravi o variabili, a volte accompagnati da uno sviluppo intellettuale normale. Le caratteristiche di spiccata disomogeneità fenomenica suggeriscono che il quadro clinico osservabile sia riconducibile a una “famiglia” di disturbi con caratteristiche simili, al cui interno si distinguono quadri “tipici” – ossia con tutte le caratteristiche proprie del disturbo a diversa gravità di espressione clinica – e quadri “atipici”, in cui alcune caratteristiche sono più sfumate o addirittura assenti, sempre con una gravità fenomenica variabile: tutte queste tipologie di disturbi sono raggruppabili all'interno della definizione di “disturbi dello spettro autistico” (che in questo documento comprendono i quadri descritti in ICD-10 e DSM-IV come sindrome di Asperger, autismo, autismo atipico, disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato). Questi disturbi, identificati dall'aver in comune le anomalie qualitative nucleari che identificano l'autismo, conferiscono al soggetto caratteristiche di “funzionamento autistico” che lo accompagnano durante tutto il ciclo vitale, anche se le modalità con le quali si manifestano, specie per quanto riguarda il deficit sociale, assumono un'espressività variabile nel tempo. Conseguenza comune è comunque la disabilità che ne deriva e che si manifesta durante tutto l'arco della vita, anche se con gravità variabile da soggetto a soggetto.

Epidemiologia

L'autismo non sembra presentare prevalenze geografiche e/o etniche, in quanto è stato descritto in tutte le popolazioni del mondo, di ogni razza o ambiente sociale; presenta, viceversa, una prevalenza di sesso, in quanto colpisce i maschi in misura da 3 a 4 volte superiore rispetto alle femmine, una differenza che aumenta ancora di più se si esaminano i quadri di sindrome di Asperger, una delle forme dei disturbi dello spettro autistico.

Una prevalenza di 10-13 casi per 10.000 sembra la stima più attendibile per le forme classiche di autismo, mentre se si considerano tutti i disturbi dello spettro autistico la prevalenza arriva a 40-50 casi per 10.000. Vanno comunque condotti ulteriori studi in relazione agli aumenti di prevalenza delle patologie autistiche che in questi ultimi tempi sono stati segnalati soprattutto dai paesi anglofoni e che porterebbero la prevalenza dei disturbi dello spettro autistico a 90/10.000. Questi dati devono essere confrontati con quelli che si possono ricavare dai sistemi informativi delle regioni Piemonte ed Emilia-Romagna, che indicano una presa in carico ai Servizi di neuropsichiatria infantile di minori con diagnosi di autismo rispettivamente di 25/10.000 e 20/10.000.

Eziopatogenesi

Le cause dell'autismo sono a tutt'oggi sconosciute. La natura del disturbo, infatti, coinvolgendo i complessi rapporti mente-cervello, non rende possibile il riferimento al modello sequenziale eziopatogenetico, comunemente adottato nelle discipline mediche: eziologia → anatomia patologica → patogenesi → sintomatologia.

Va inoltre considerato che l'autismo, quale sindrome definita in termini esclusivamente comportamentali, si configura come la via finale comune di situazioni patologiche di svariata natura e probabilmente con diversa eziologia. In base alle attuali conoscenze, l'autismo è una patologia psichiatrica con un elevato tasso di ereditabilità e con una significativa concordanza nei gemelli monozigoti: il rischio di avere un altro bambino con autismo è 20 volte più elevato rispetto alla popolazione generale se si è già avuto un figlio affetto.

Nonostante queste prove, non si conosce ancora quale sia il percorso eziopatogenetico che conduce allo sviluppo dei quadri di autismo; la ricerca si è orientata maggiormente a indagare il ruolo dei fattori genetici, mentre una relativamente minore attenzione è stata posta sui fattori ambientali o sulla interazione gene-ambiente, e si è focalizzata, specie negli ultimi anni, sullo studio del cervello, soprattutto attraverso le tecniche di *neuroimaging*, sia strutturale sia funzionale.

I dati finora prodotti dalla ricerca hanno evidenziato una forte eterogeneità e complessità nella eziologia genetica e anche l'identificazione di *pathways* cellulari o molecolari, possibile grazie alle nuove tecnologie, consente di avanzare solo ipotesi sull'origine del disturbo e nell'insieme non fornisce al momento elementi di certezza sulle cause, che restano sconosciute.

Prognosi

Il bambino con diagnosi certa di autismo cresce con il suo disturbo, anche se nuove competenze sono acquisite con il tempo. Tali competenze, tuttavia, sono "modellate" da e sul disturbo nucleare e avranno comunque una qualità "autistica".

Ogni intervento deve avere come obiettivo quello di favorire il massimo sviluppo possibile delle diverse competenze compromesse nel disturbo: analogamente a quanto già dimostrato nella riabilitazione di disabilità acquisite nell'adulto, dove la tempestività e la specificità dell'intervento sono elementi determinanti, e in sintonia con la prassi della riabilitazione di disabilità neuromotorie del bambino, dove la precocità dell'intervento riabilitativo è diventata una buona prassi consolidata, anche gli interventi sugli aspetti funzionali e mentali potrebbero giovare di metodologie specifiche, applicate precocemente.

Nel complesso la particolare pervasività della triade sintomatologica e l'andamento cronico del quadro patologico determinano condizioni di disabilità, con gravi limitazioni nelle autonomie e nella vita sociale che persistono anche nell'età adulta.

Queste sono le prove che anche l'osservazione clinica naturalistica rende attualmente manifeste: va peraltro ricordato che l'attenzione per questi disturbi è notevolmente cresciuta a partire dagli anni novanta e che quindi nei prossimi anni sarà possibile capire se la capacità di giungere alla diagnosi più precocemente rispetto al passato e gli interventi abilitativi che si sono conseguentemente sperimentati in varie parti del mondo saranno stati in grado di modificare in maniera significativa e oggettivamente dimostrabile il grave *outcome* invalidante.

Considerazioni finali

Considerata la complessità e la gravità dei disturbi dello spettro autistico, che coinvolgono proprio le componenti psichiche che guidano lo sviluppo della dimensione relazionale e sociale così caratteristica della specie umana, è necessario che la gestione della patologia tenga conto dei vari elementi che concorrono alla complessità del quadro clinico: è auspicabile quindi che interventi specifici, competenze cliniche e interventi abilitativi e di supporto per il paziente e per la sua famiglia siano costruiti su buone prassi, in linea con i principi della prova scientifica. Lo scopo di queste linee guida vuole essere proprio quello di offrire un supporto competente in tal senso.

Probabilmente tutto questo non basterà, se non continuerà ad aumentare la consapevolezza di tutti che è necessario far crescere anche un contesto sociale umanamente sensibile e disponibile a farsi carico anche di queste particolari forme di disabilità, capace di supportare e sostenere la più ampia inclusione sociale possibile, pronto a intervenire con soluzioni assistenziali idonee quando le famiglie non sono più in condizioni di sostenere da sole la fatica di supportare la crescita del loro figlio autistico. Una sfida complessa e difficile, ma il grado di civiltà di una società si misura anche dalla sua capacità di investire e di mobilitarsi a favore dei più deboli e dei più svantaggiati tra i suoi componenti, come fin dalla fine del 1500 i versi poetici di John Donne avevano elegantemente evidenziato:

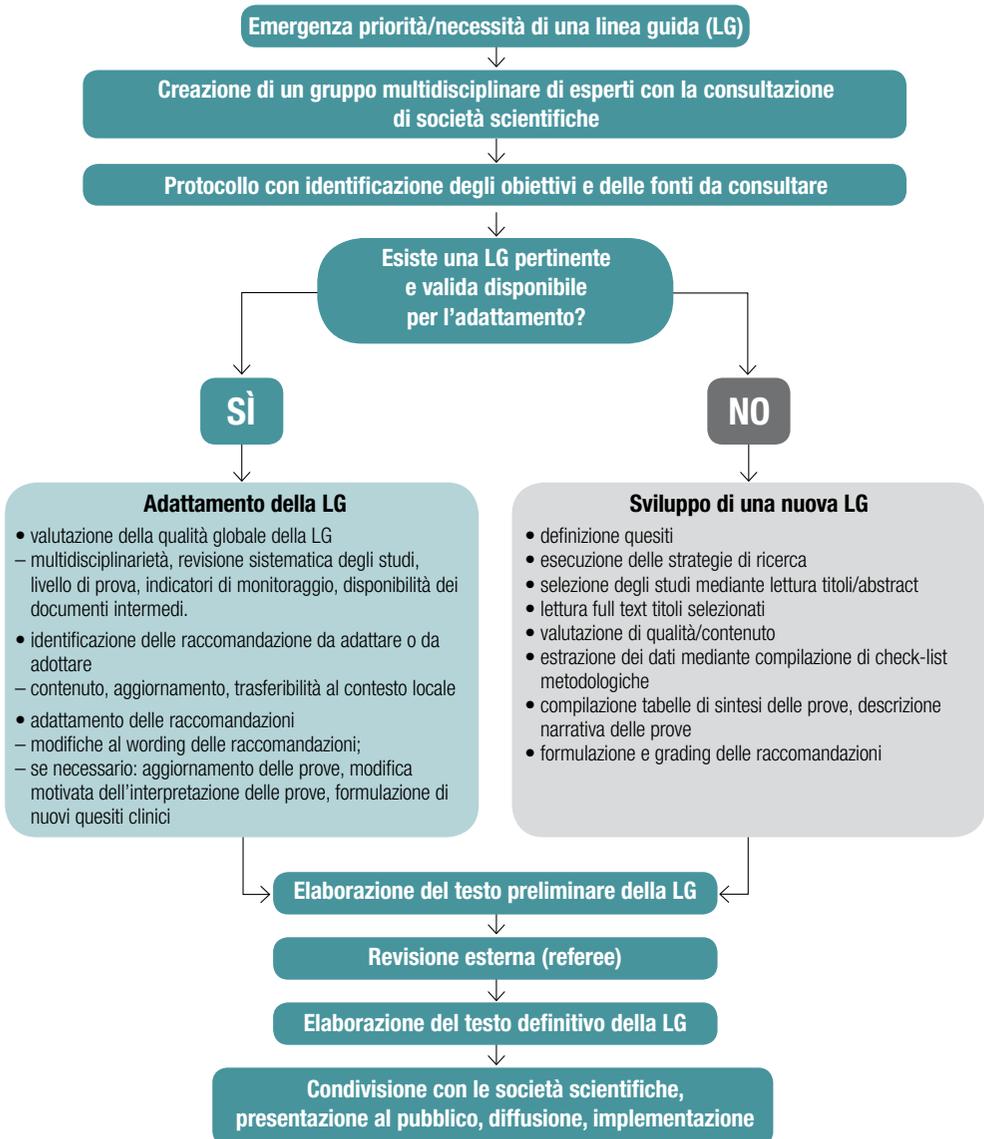
*Nessun uomo è un'isola,
completo in se stesso;
ogni uomo è un pezzo del continente,
una parte del tutto*

...

*La morte di qualsiasi uomo mi sminuisce,
perché io sono parte dell'umanità.
E dunque non chiedere mai
per chi suona la campana:
essa suona per te.*

Metodi

Percorso di elaborazione di una linea guida



Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare, composto da esperti e rappresentanti delle associazioni dei familiari, che ha stabilito di adottare e aggiornare una linea guida già esistente¹, riconsiderato i quesiti clinici e i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, valutato le prove di efficacia ed espresso le raccomandazioni
- i documentalisti del Settore documentazione dell'Istituto superiore di sanità, che hanno elaborato le strategie di ricerca per ogni quesito, in accordo con le indicazioni del *panel*, e interrogato le banche dati
- il gruppo di valutatori della letteratura, clinici appositamente formati, che ha condotto le fasi di revisione sistematica della letteratura, ossia valutato i risultati delle ricerche di letteratura condotte per quesito, selezionato gli studi individuali da sottoporre a verifica sul testo integrale per stabilirne l'inclusione o l'esclusione, estratto dagli studi inclusi i dati quantitativi e qualitativi, compilando tabelle di sintesi delle prove
- il gruppo di formazione dei valutatori della letteratura
- il comitato di scrittura, che ha predisposto i documenti intermedi e redatto il testo definitivo della linea guida
- i coordinatori per l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione e la supervisione
- la segreteria tecnico-scientifica.

Fasi di sviluppo della linea guida

Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il *panel* è stato formato includendo le diverse figure professionali coinvolte nell'assistenza ai bambini e agli adolescenti con disturbi dello spettro autistico e nell'elaborazione metodologica del documento: il farmacologo, lo psicologo, il pediatra, il neuropsichiatra infantile, lo psichiatra, il medico di medicina generale, il logopedista, il terapeuta della neuro e psicomotricità, l'epidemiologo, il metodologo di linee guida. Sono stati inclusi nel *panel* anche rappresentanti delle associazioni dei familiari.

I membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione dell'eventuale conflitto di interesse e la condivisione della metodologia di elaborazione di una linea guida del Sistema nazionale linee guida (SNLG) dell'Istituto superiore di sanità².

Si segnala infine che due membri del *panel* (Franco Verzella e Massimo Montinari) hanno partecipato ai lavori per la linea guida ma non hanno sottoscritto il documento finale.

Adozione/adattamento di linee guida

Il SNLG, come altre agenzie di salute, valuta di volta in volta se utilizzare i quesiti cli-

nici formulati da altri *panel* multidisciplinari e le revisioni sistematiche condotte in precedenza per adottare o adattare, modificandole, raccomandazioni prodotte in un contesto culturale e organizzativo differente dal proprio, evitando in questo modo una duplicazione degli sforzi, risparmiando risorse e favorendo l'implementazione locale di raccomandazioni fondate sulle prove. Questo processo viene definito come adattamento di una linea guida e può essere utilizzato sia come alternativa alla produzione *ex novo* di una linea guida sia come processo sistematico di adeguamento delle raccomandazioni della linea guida originaria al contesto locale³.

La sistematicità del processo di adattamento di una linea guida prodotta da una diversa agenzia di salute assicura che le raccomandazioni affrontino problemi di salute rilevanti, tenendo conto dei bisogni, delle priorità, delle *policies* e delle risorse del contesto in cui sono prodotte, evitando che le eventuali modifiche vadano a scapito della validità delle stesse raccomandazioni^{4,5}.

RICERCA SISTEMATICA, VALUTAZIONE E SELEZIONE DI LINEE GUIDA *EVIDENCE-BASED* DISPONIBILI

Obiettivo di questa prima attività è la ricognizione della disponibilità di linee guida potenzialmente adottabili nello specifico contesto italiano. È stata quindi condotta una revisione sistematica di linee guida sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico nella popolazione di bambini e adolescenti (età considerata: 0-18 anni) secondo la metodologia utilizzata dal SNLG per la sua banca dati comparativa di linee guida (http://www.snlg-iss.it/bdc_come_viene_realizzata_bd).

I criteri di inclusione della ricerca sono stati: linee guida fondate su prove di efficacia, caratterizzate da multidisciplinarietà, documentata ricerca sistematica delle prove, definizione del livello delle prove e disponibilità di indicatori di monitoraggio²; la disponibilità di documenti intermedi (contenenti la definizione dei quesiti clinici, la descrizione delle strategie di ricerca, la tabulazione delle prove di efficacia) è stato giudicato un criterio preferenziale aggiuntivo in questo processo di adozione/adattamento di raccomandazioni.

È stato identificato solo un documento che rispettasse tutti i criteri di inclusione richiesti: la linea guida dello Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders*¹. I risultati della valutazione critica sono stati presentati al *panel*, che ha condiviso la proposta di adottare la linea guida SIGN esclusivamente nella sezione relativa agli interventi, sottoponendola ad aggiornamento dei contenuti scientifici attraverso una revisione sistematica della letteratura per il periodo di tempo successivo al 2005 (termine della ricerca bibliografica della linea guida SIGN).

Il *panel* ha stabilito di adottare i seguenti quesiti affrontati nella linea guida SIGN:

Quesito 1: Quali interventi non farmacologici/dietetici si sono dimostrati efficaci nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Quesito 2: Il tempo di somministrazione, la durata, e l'intensità degli interventi non farmacologici/dietetici sono in grado di influenzare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Quesito 3: Esistono prove che uno specifico intervento non farmacologico/dietetico sia più appropriato per bambini e adolescenti con specifiche tipologie di disturbi dello spettro autistico o specifiche comorbidità?

Quesito 4: Quali interventi farmacologici si sono dimostrati efficaci nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Quesito 5: Il tempo di somministrazione, la durata, e l'intensità degli interventi farmacologici sono in grado di influenzare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Quesito 6: Esistono prove che uno specifico intervento farmacologico sia più appropriato per bambini e adolescenti con specifiche forme di disturbi dello spettro autistico o specifiche tipologie di comorbidità?

Quesito 7: In bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico gli interventi precoci sono più efficaci degli interventi non precoci?

Quesito 8: Esistono prove che un particolare modello di fornitura di servizi sia più efficace di altri nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Revisione sistematica della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura finalizzata ad aggiornare i quesiti clinici adottati, replicando le strategie di ricerca utilizzati nella linea guida originaria per l'arco di tempo 2005-aprile 2010.

Durante la redazione della linea guida (aprile 2010-maggio 2011) è stato mantenuto un monitoraggio non sistematico di pubblicazioni pertinenti. In questa fase, i dati scientifici raccolti attraverso la revisione sistematica della letteratura conclusa ad aprile 2010 sono stati integrati con quelli derivati da studi pubblicati successivamente segnalati da membri del *panel*, comunque nel rispetto dei criteri di inclusione degli studi adottati.

La ricerca bibliografica è stata condotta interrogando le banche dati Medline, Embase, PsychInfo, Cochrane Library, utilizzando le medesime strategie di ricerca adottate per la linea guida SIGN di riferimento; è stata limitata alla lingua inglese e ha coperto il periodo temporale 2005-aprile 2010.

Come filtro di ricerca principale è stato utilizzato il seguente:

(Autistic Disorder OR Autism) OR Child Development disorders, Pervasive OR Pervasive Development Disorder not otherwise specified OR Asperger Syndrome OR autism spectrum disorder OR autistic spectrum disorder OR pervasive developmental disorder OR (asd OR pdd) OR (autis OR asperger* OR kanner).*

CRITERI DI SELEZIONE E STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE METODOLOGICA

I criteri adottati per l'inclusione degli studi sono i seguenti:

- popolazione: età 0-18 anni; diagnosi di disturbi dello spettro autistico

- disegno dello studio: per tutti i quesiti, eccetto il quesito 7 sull'efficacia degli interventi precoci, sono stati inclusi
 - studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT)
 - revisioni sistematiche di RCT e di studi osservazionali
 - studi osservazionali di coorte, con coorti concorrenti;
 - studi osservazionali di prognosi
- disegno dello studio per il quesito 7 sull'efficacia degli interventi precoci: sono stati inclusi
 - studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT);
 - revisioni sistematiche di RCT.

La selezione degli studi, la loro valutazione metodologica e l'estrazione dei dati dai singoli studi selezionati sono state eseguite da personale appositamente formato mediante corsi dedicati. L'estrazione dei dati quantitativi è stata effettuata in modo standardizzato, utilizzando tabelle di estrazione dei dati sviluppate *ad hoc* dal SNLG. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione di qualità secondo criteri predefiniti basati su quanto sviluppato dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁶, con il supporto delle *checklist* metodologiche del NICE, tradotte e opportunamente adattate dal SNLG.

Non è stata adottata una procedura standardizzata di classificazione della forza delle prove prodotte dagli studi. Il disegno degli studi e la valutazione qualitativa effettuata sono state discusse all'interno del *panel* per l'attribuzione della forza delle raccomandazioni, ma non secondo uno schema di *grading* prestabilito.

Formulazione delle raccomandazioni

Il *panel* di esperti, nella riunione plenaria di maggio 2011, ha esaminato e discusso le prove scientifiche disponibili e le raccomandazioni proposte dal gruppo di lavoro incaricato di sintetizzare i risultati della revisione sistematica, arrivando a formulare le raccomandazioni nella loro versione definitiva. Aderendo alla metodologia di produzione della linea guida originaria⁶, il *panel* ha scelto di non attribuire una forza alle raccomandazioni, ma di rendere invece trasparente e documentata nel testo integrale della linea guida la valutazione del rapporto benefici/rischi dei diversi trattamenti raccomandati.

Quando le prove di efficacia degli interventi per la condizione considerata sono risultate assenti, insufficienti o incoerenti, il *panel* ha deciso di formulare *ex novo* o di adottare raccomandazioni per la ricerca, contribuendo in questo modo alla definizione di aree di incertezza a cui prioritariamente indirizzare le risorse per i programmi di ricerca.

Revisione esterna

Il documento redatto dal gruppo di lavoro è stato inviato a esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del documento, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni.

Aggiornamento

Per questo documento è previsto un aggiornamento entro 4 anni dalla pubblicazione. Si prevedono comunque aggiornamenti specifici qualora emergano nuove prove scientifiche che li rendano opportuni.

Struttura del documento

Nei capitoli seguenti vengono riportati i risultati della revisione sistematica della letteratura discussi dal *panel* e le raccomandazioni derivate.

La trattazione dei dati scientifici è presentata secondo due livelli distinti di lettura, cui corrispondono due diverse titolazioni dei paragrafi. Nei paragrafi *Sintesi delle prove* i dati scientifici sono trattati in modo riassuntivo e semplificato, ma comunque completo; nei paragrafi *Analisi delle prove* gli studi affrontati nel corrispondente paragrafo di sintesi sono discussi in modo più approfondito e tecnico. In questo modo al lettore è lasciata la scelta tra una lettura più agile del documento, ma comunque esaustiva delle motivazioni che sostanziano le raccomandazioni (limitandosi ai paragrafi *Sintesi delle prove*), e l'approfondimento delle varie sezioni (ricorrendo alla lettura anche dei paragrafi *Analisi delle prove*), secondo il proprio livello di interesse e competenza nell'analisi della letteratura scientifica.

Si specifica, comunque, che per la comprensione del documento non è indispensabile la lettura integrale dei paragrafi *Analisi delle prove*.

Disponibilità del documento integrale

Il testo completo della linea guida è disponibile sul sito SNLG-ISS, all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/lgn_disturbi_spettro_autistico.

Le strategie complete delle ricerche bibliografiche condotte e i documenti di lavoro intermedi – le tabelle degli studi esclusi, le tabelle di sintesi delle prove e le *checklist* metodologiche – sono disponibili previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: snlg.linneguida@iss.it).

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. PNLG, Roma, 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG (visitato il 31-08-2011).
3. Fervers B, Burgers JS et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18:167-76.
4. ADAPTE Collaboration. Manual for guideline adaptation. Version 1.0. ADAPTE Collaboration, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.adapte.org> (visitato il 31-08-2011).
5. Hoffmann W, Laurence M et al. CoCan ADAPTE Manual. Processes and toolkit. Version 1.0 (17-12-2009). Disponibile all'indirizzo: <http://www.cocancpg.eu/v1/retournefichier.php?id=438> (visitato il 31-08-2011).
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. NICE, London, 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp> (visitato il 31-08-2011).

Quesiti e raccomandazioni

Interventi non farmacologici

• Quesito 1 •

Quali interventi non farmacologici/dietetici si sono dimostrati efficaci nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

• Quesito 2 •

Il tempo di somministrazione, la durata, e l'intensità degli interventi non farmacologici/dietetici sono in grado di influenzare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

• Quesito 3 •

Esistono prove che uno specifico intervento non farmacologico/dietetico sia più appropriato per bambini e adolescenti con specifiche tipologie di disturbi dello spettro autistico o specifiche comorbidità?

Risultati ricerca di letteratura

Sono stati inclusi:

- studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT)
- revisioni sistematiche di RCT e di studi osservazionali
- studi osservazionali di coorte, con coorti concorrenti
- studi osservazionali di prognosi.

La ricerca di letteratura ha identificato 2.508 *abstract*, da cui sono stati selezionati 91 studi individuali, sottoposti a verifica sul testo integrale. Di questi studi, 45 sono stati inclusi e 46 sono stati esclusi.

Interventi mediati dai genitori

Sintesi delle prove

I dati di questa linea guida ampliano e approfondiscono in modo coerente i contenuti del documento SIGN¹; in questa linea guida sono stati inclusi solo gli studi in cui gli esiti sono stati valutati, oltre che sui genitori, anche sui soggetti con disturbi dello spettro autistico. Sono stati cioè esclusi gli studi che riportavano *outcome* misurati esclusivamente sui genitori.

Con programmi di intervento mediati dai genitori devono essere intesi interven-

ti sistematici e modalità di comunicazione organizzati secondo specifiche sequenze, che il genitore, previa formazione specifica, eroga al figlio con obiettivi precisi e sotto la supervisione degli specialisti che lo affiancano. I programmi di intervento mediati dai genitori trattati negli studi inclusi, sebbene molto eterogenei tra loro, hanno in comune il fatto di essere implementati dai genitori e che i genitori (o gli adulti di riferimento) sono i principali mediatori dell'intervento; si distinguono tuttavia per le finalità (comunque nell'ambito del miglioramento dello sviluppo, della comunicazione e dell'adattamento del bambino/adolescente con disturbi dello spettro autistico) e per i destinatari cui sono rivolti (bambini o adolescenti, a rischio o con diagnosi di disturbi dello spettro autistico).

La ricerca di letteratura condotta ha identificato 4 studi (una revisione sistematica² e 3 studi di coorte³⁻⁵) che producono risultati coerenti a favore dell'efficacia degli interventi mediati dai genitori nel migliorare varie aree *target*: nei bambini a rischio la comunicazione sociale⁵, nei bambini con disturbi dello spettro autistico i comportamenti di comunicazione sociale² e i problemi comportamentali⁴, negli adolescenti con disturbi dello spettro autistico le capacità di socializzazione con i coetanei³.

La revisione sistematica², condotta secondo una valida metodologia di ricerca, indaga l'efficacia di interventi implementati dai genitori e rivolti a bambini di età prescolare. I genitori che somministrano l'intervento hanno ricevuto una formazione specifica (*Parent training*, PT), pertanto, ai fini della ricerca, l'intervento sperimentale oggetto di indagine è proprio il *Parent training* ai genitori. La revisione include studi che presentano limitazioni metodologiche rilevanti: dalla ridotta numerosità del campione al fatto che molti studi confrontano l'efficacia di un intervento di PT con altri interventi che comunque prevedono una certa quota di PT (elemento che espone al rischio di una sottostima dell'efficacia dell'intervento) e solo pochi confrontano l'intervento di PT con l'intervento standard, oltre a specifiche limitazioni metodologiche. Per lo più gli studi non forniscono dati per un confronto diretto in una metanalisi. I risultati riportati dai vari studi inclusi (RCT e non RCT, di bassa numerosità), sebbene non conclusivi, confermano che gli interventi di *Parent training*, attraverso l'erogazione di interventi implementati dai genitori ai soggetti con disturbi dello spettro autistico, producono un effetto positivo sui comportamenti di comunicazione sociale dei bambini, sulla *performance* dei genitori e sull'interazione tra genitori e bambini. Pertanto i dati a disposizione sono sufficienti per ipotizzare che tali interventi possano migliorare le abilità comunicative osservate dei bambini, oltre a produrre una serie di benefici nei genitori.

Il primo studio di coorte³ tratta di un intervento erogato a soggetti adolescenti, finalizzato a migliorare le loro capacità di socializzazione con i coetanei. Lo studio, condotto su campione limitato, suggerisce l'efficacia di un intervento assistito dai genitori e rivolto a una popolazione di adolescenti con autismo ad alto funzionamento, finalizzato in modo specifico a migliorare le capacità di socializzazione con i coetanei. I risultati riportano un miglioramento, rilevato dagli stessi adolescenti, nella loro conoscenza delle regole sociali utili per fare e mantenere amicizie, nella frequenza di contatti significativi con i coetanei e nella qualità dei rapporti amicali. Tali esiti sono solo in parte confermati dalle misurazioni effettuate dai genitori, secondo cui i ragazzi ottengono un miglio-

ramento generale delle abilità sociali, ma non un aumento della frequenza di contatti significativi con i coetanei; mentre invece non sono affatto confermati dalle misurazioni riportate dagli insegnanti, che non rilevano alcun miglioramento nel gruppo che riceve l'intervento sperimentale.

Il secondo studio di coorte⁴ indaga l'efficacia di una terapia di interazione genitore-bambino (*Parent-child interaction therapy*), rivolta a genitori e bambini di 8 anni con autismo ad alto funzionamento. Questa terapia di interazione consiste in una formazione ai genitori, in cui in una prima fase (interazione diretta dal bambino) il terapeuta è dietro uno specchio ed è collegato con un microfono al genitore cui suggerisce cosa fare (rinforzare i comportamenti positivi del bambino, ignorare o estinguere quelli disfunzionali): inizialmente il clinico dice esattamente cosa dire al bambino poi si limita a rinforzare i comportamenti corretti del genitore. Nella seconda fase (interazione diretta dal genitore) il genitore deve dare al bambino dei comandi chiari, semplici e adeguati alla sua età e rinforzare così la sua *compliance*. L'intervento sperimentale è quindi somministrato direttamente dai genitori, previa loro formazione specifica da parte di terapisti.

I dati dello studio, limitati nella forza della prova scientifica che forniscono dalla ridotta numerosità del campione (n=19) e da alcuni limiti metodologici, riportano che la terapia di interazione genitore-bambino, erogata da genitori di bambini di 8 anni con autismo ad alto funzionamento, è efficace nel ridurre i problemi comportamentali, nel migliorare il livello di adattabilità e nel ridurre il grado di atipicità nei comportamenti dei bambini con disturbi dello spettro autistico. Non sono riportati miglioramenti sul livello di stress dei genitori.

Infine il terzo studio di coorte⁵, rivolto a bambini con sospetto di disturbi dello spettro autistico di 24 mesi di età, mette a confronto un intervento precoce implementato dai genitori con l'assenza di trattamento. Dai risultati ottenuti emerge che l'intervento precoce mediato dai genitori ed erogato ai bambini con sospetto di disturbi dello spettro autistico dell'età di 2 anni è efficace nel migliorare il livello di comunicazione sociale raggiunto all'età di 3 anni, rispetto all'assenza di intervento (non è disponibile un'analisi statistica di questi dati grezzi).

Infine, su segnalazione di un membro del *panel*, è stato valutato uno studio⁶ randomizzato, multicentrico, condotto secondo una valida metodologia di ricerca e su un campione numeroso (n=152), che indaga l'efficacia nel lungo termine (follow up a 13 mesi) di un intervento mediato dai genitori e finalizzato a migliorare la comunicazione (*Preschool autism communication trial*, PACT) in aggiunta al trattamento standard a confronto con il solo trattamento standard, in una popolazione di bambini (età 2-5 anni) con autismo. Dallo studio emerge che l'intervento non produce miglioramenti sulla gravità dei sintomi dell'autismo (*outcome* primario, *item* su comunicazione sociale della scala *Autism diagnostic observation schedule-generic*, ADOS-G. *Effect size*: -0,24; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: da -0,59 a 0,11, aggiustato per centro, sesso, stato socioeconomico, età e capacità verbali e non verbali), ma determina un miglioramento nell'interazione genitore-bambino (*outcome* secondario, così come rilevato da tre

componenti importanti della interazione: la frequenza con la quale all'iniziativa comunicativa del genitore corrisponde una risposta "sincrona" del bambino, la frequenza delle comunicazioni avviate dai bambini e il tempo speso in attenzione reciproca condivisa).

Questo studio fornisce una prova scientifica forte a sostegno dell'efficacia degli interventi mediati dai genitori nel migliorare l'interazione genitore-bambino, a conferma di quanto già riportato nei precedenti studi.

Analisi delle prove

La revisione sistematica², aggiornata al 2005, include studi randomizzati e non (ma con gruppo di confronto) che valutano l'efficacia degli interventi di *Parent training* (PT) su genitori di bambini di età compresa tra 1 e 7 anni, con diagnosi di disturbi dello spettro autistico. Sono inclusi un totale di 10 studi: 7 RCT con campioni di dimensioni ridotte e 3 studi a disegno non randomizzato controllato. Gli interventi sperimentali, accomunati dal fatto che i genitori (o gli adulti di riferimento) sono i principali mediatori dell'intervento e che il focus è su interventi da loro implementati, sono tuttavia molto eterogenei tra loro (tra questi: *Social communication parent training*; *Joint attention parent training*; *Parent training e day care*; *Pivotal response training*; *Individual target behaviour training*; ABA). Viene condotta una metanalisi solo su 2 studi, per un unico *outcome* (comprensione delle parole); per il resto i risultati sono riportati in forma narrativa.

Dai risultati della revisione sistematica, suddivisi per misure di esito valutate dagli studi inclusi, emerge quanto segue.

- Esiti sui bambini (includono: valutazione diretta delle abilità di comunicazione sociale e del QI; dati riportati da genitori e insegnanti sulle abilità adattative e i comportamenti problema): sulla base di un singolo RCT risulta un miglioramento complessivo nella capacità di comunicazione sociale (misurata secondo l'algoritmo *Autism diagnostic observation schedule*, ADOS, per le limitazioni nella comunicazione sociale) nei bambini che ricevono l'intervento PT a confronto con i bambini che ricevono l'intervento standard (*mean difference*, MD: -4,30; IC 95%: da -8,37 a -0,23, $p=0,04$). Dalla metanalisi condotta risulta che il gruppo che riceve il PT ottiene un miglioramento significativamente maggiore sulla comprensione di parole (*weighted mean difference*, WMD: 75,84; IC 95%: 10,95-140,72; $p=0,02$) e sulla produzione di parole (WMD: 69,66; IC 95%: 2,39-136,94; $p=0,04$). Per quanto riguarda il QI, gli unici dati disponibili derivano da un RCT che confronta l'intervento di PT con l'intervento ABA secondo il metodo Lovaas: risulta che il gruppo sottoposto all'intervento PT ottiene risultati inferiori al confronto con l'intervento ABA per quanto riguarda il livello di QI. Tuttavia lo studio non rileva differenze tra i due interventi per quanto riguarda i comportamenti e le abilità dei bambini, sia nell'osservazione dei genitori sia in quella degli insegnanti. Infine uno studio a disegno controllato non randomizzato riporta due esiti positivamente associati all'intervento PT a confronto con il trattamento standard: secondo il giudizio dei genitori si ottiene una riduzione significativa dei comportamenti problema del bambino nell'ambiente

domestico (MD: 6; IC 95%: 1,81-10,19; $p=0,005$) e si riduce la preoccupazione dei genitori verso le ossessioni e i rituali dei propri figli a 18 mesi (MD: 6; IC 95%: 2,89-9,11; $p=0,0002$).

- Esiti sui genitori (includono: conoscenza dell'autismo; conoscenza delle strategie di insegnamento; comportamenti osservati di comunicazione in presenza del bambino; livello di stress): agli RCT risulta un miglioramento significativo nei genitori che partecipano all'intervento PT per quanto riguarda la conoscenza dell'autismo (tuttavia il significato clinico di questo miglioramento statisticamente significativo è dubbio, poiché si tratta di un miglioramento medio di 1 o 2 punti di differenza su un questionario di 25 punti in totale); per quanto riguarda lo stress percepito dai genitori, non emergono differenze tra gli interventi quando gli studi utilizzano uno strumento di misura ampiamente validato (*parenting stress index*), mentre è riportato un livello di stress significativamente maggiore nei genitori che partecipano all'intervento PT a confronto con quelli che partecipano all'intervento ABA (strumento di misura non validato).
- Livello di interazione: sembra che per l'intervento PT ci sia una tendenza a un miglior livello di sincronia nelle strategie di interazione osservate tra genitori e figli; miglioramenti maggiori sono stati rilevati negli *outcome* di interazione, valutati in termini di felicità, abbassamento dello stress e stile comunicativo, nel gruppo trattato con il PT (*Pivotal response training*) a confronto con l'*Individual target behaviour*. Tali miglioramenti sono tuttavia molto ridotti, per cui il loro significato clinico rimane dubbio.

Il primo studio di coorte³ preso in esame indaga l'efficacia di un intervento di affiancamento dei genitori finalizzato a facilitare le capacità di socializzazione con i propri coetanei (*Parent-assisted social skills intervention*) in una popolazione di soggetti con disturbi dello spettro autistico e *QI* verbale ≥ 70 , a confronto con un gruppo inserito in una lista di attesa, che riceverà lo stesso intervento, ma ritardato nel tempo. L'intervento si discosta da quelli considerati nella revisione sistematica² perché i genitori non sono gli unici mediatori dell'intervento rivolto agli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, e questo non è precoce.

Manca una valutazione diagnostica standardizzata: i soggetti reclutati hanno ricevuto la diagnosi nei contesti più variegati (psicologo scolastico, specialista consultato privatamente, centri regionali). Il campione è composto da 33 adolescenti (28 maschi e 5 femmine), per i quali i genitori hanno segnalato una difficoltà nella sfera sociale, e dai rispettivi genitori; l'età media è 14,6 anni. La distribuzione diagnostica è: 23 soggetti con autismo ad alto funzionamento, 9 con sindrome di Asperger, 1 con disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato.

L'intervento sottoposto a sperimentazione è codificato in un manuale, e ha l'obiettivo di migliorare le abilità sociali e la qualità dei rapporti interpersonali con i pari; prevede sedute di 90 minuti ciascuna 1 volta a settimana per 12 settimane, alle quali pazienti e genitori partecipano separatamente in piccoli gruppi.

I risultati riportano che, secondo le misurazioni effettuate direttamente dagli adolescenti, il gruppo che riceve l'intervento, rispetto a quello in attesa di intervento, raggiunge livelli significativamente migliori per quanto riguarda:

- la conoscenza delle regole sociali per fare e mantenere amicizie, misurata attraverso il punteggio ottenuto nel *Test of adolescent social skills knowledge* (TASSK), somministrato agli adolescenti per valutare il grado di conoscenza delle abilità sociali specifiche, insegnate durante l'intervento
- nella frequenza di contatti significativi con i coetanei, misurata attraverso il punteggio alla sottoscala *Host* del *Quality of play questionnaire* (QPQ), un questionario articolato in 3 sottoscale – *Host*, *Conflict* e *Guest* – somministrato ai genitori e all'adolescente separatamente per indagare la frequenza di momenti di condivisione con i coetanei nell'ultimo mese e il livello di conflittualità durante tali incontri. Da notare che il dato positivo ottenuto dalle valutazioni sugli adolescenti non è confermato dalle valutazioni effettuate sui genitori, da cui non emerge alcuna differenza statisticamente significativa
- la qualità dei rapporti amicali, misurata attraverso il punteggio ottenuto al *Friendship quality scales* (FQS), uno strumento autosomministrato destinato al ragazzo per valutare la qualità del rapporto di amicizia che ha con un coetaneo e che considera come l'amicizia più significativa. I genitori riconoscono un miglioramento generale delle abilità sociali dei figli, misurate attraverso il punteggio alla sottoscala *Social skills* della *Social skills rating scale* (SSRS), questionario autosomministrato compilato da genitori e insegnanti che giudicano le abilità del ragazzo. Il questionario è composto da 2 sottoscale: la *Social skills*, per la quale più è alto il punteggio migliore è il funzionamento sociale, e la *Problem behaviour*, in cui il punteggio più alto è indice di maggiore problematicità. Da notare che il dato ottenuto non è confermato dalle misurazioni riportate dagli insegnanti, da cui non emerge alcuna differenza statisticamente significativa.

Il secondo studio di coorte⁴ con coorti concorrenti (n=19) ha l'obiettivo di valutare l'efficacia di una terapia di interazione genitore-bambino (*Parent-child interaction*), a confronto con un gruppo in lista di attesa, in soggetti con autismo ad alto funzionamento e problemi comportamentali clinicamente significativi. Il campione è composto da bambini maschi – e dai rispettivi genitori – con età media di circa 8 anni (*range* 5,3-12,1 anni), con disturbi dello spettro autistico (correttamente diagnosticati secondo i criteri DSM-IV-TR, ADOS-G e ADI-R), con QI totale ≥ 70 e un linguaggio espressivo e ricettivo sufficiente a partecipare al trattamento. Inoltre i partecipanti sono in area clinica nella scala *Externalizing problem* della scala *Behaviour assessment system for children parent rating scales*, BASC (valutazione del genitore dei livelli dei comportamenti problema e dei comportamenti di adattamento sociale e del benessere del bambino), o superano il *cut-off* nella *Intensity scale* della *Eyberg child behavior inventory*, ECBI.

Dai risultati emerge che per quanto riguarda l'*outcome* "problemi comportamentali", misurato su due scale (ECBI e BASC, ciascuna rispettivamente composta da 2

e 4 sottoscale), l'unica differenza significativa di miglioramento nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo è nella sottoscala *Problem* dell'ECBI. Nell'*outcome* "comportamenti adattativi e benessere emotivo", misurato con la scala *BASC-Social*, le uniche differenze significative di miglioramento nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo sono misurate alle sottoscale *Adaptability* e *Atypicality*. Non ci sono differenze tra i gruppi in termini di stress dei genitori.

Infine lo studio di coorte⁵ su coorti concorrenti, di discreta qualità metodologica, condotto su un totale di 35 bambini con sospetto di disturbi dello spettro autistico identificati attraverso il *Communication and symbolic behavior scales developmental profile*, indaga l'efficacia di un intervento precoce (*Early social interaction project*, ESI) implementato dai genitori a confronto con l'assenza di trattamento. La coorte che riceve il trattamento (n=17) è composta da bambini di 24 mesi, che ricevono il trattamento ESI per 12 mesi; la coorte di confronto è composta da bambini della stessa età, che non sono sottoposti ad alcun trattamento. Il confronto tra le due coorti avviene all'età di 36 mesi, cioè al termine del trattamento nella coorte sperimentale. Il trattamento ESI, somministrato da ricercatori con esperienza nell'intervento precoce in bambini con disturbi dello spettro autistico e nei loro familiari, è un modello strutturato di intervento attuato dai genitori che ha diversi scopi: individuare obiettivi di comunicazione sociale e monitorare i progressi dei bambini; identificare le abitudini familiari, formare i genitori su determinate strategie di insegnamento all'interno delle *routine* familiari, favorire l'intervento della famiglia. Il numero delle visite a casa dei bambini varia a seconda dei tempi della famiglia e dei bambini stessi. Sono consigliate almeno 2 visite a settimana. Il modello di intervento seguito è lo stesso per tutti i bambini, ma è prevista comunque una personalizzazione in base allo stile e alle preferenze dei genitori e alla *routine* familiare. Oltre agli incontri a casa, ciascun bambino partecipa a incontri di giochi di gruppo con i genitori.

I risultati ottenuti evidenziano che all'età di 36 mesi tutti i soggetti ricevono conferma della diagnosi di disturbi dello spettro autistico, posta sulla base della valutazione diagnostica di un *team* multidisciplinare che utilizza i seguenti strumenti: *Mullen scales of early learning* per il livello di sviluppo verbale e non verbale; *Vineland adaptive behavior scales interview edition, survey form* per l'indice di comportamento adattativo; ADOS. Per quanto riguarda l'*outcome* "comunicazione sociale" si riportano differenze statisticamente significative a favore del gruppo di trattamento in 11 delle 13 misurazioni effettuate: il trattamento è associato a migliori *performance* con ampi *effect size* nell'ambito dei segnali sociali, del grado di comunicazione, delle funzioni comunicative e della comprensione all'interno della capacità simbolica. Non si rilevano differenze significative nelle misurazioni dei significati comunicativi. Infine, per quanto riguarda l'*outcome* "linguaggio", la percentuale di bambini classificati come "verbali" (più di 2 diverse parole) nel gruppo di trattamento, che prima dell'intervento era del 5,9%, è aumentata al 76,5% dopo l'intervento, rispetto al 55,6% del gruppo di controllo.

Raccomandazione

I programmi di intervento mediati dai genitori sono raccomandati nei bambini e negli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, poiché sono interventi che possono migliorare la comunicazione sociale e i comportamenti problema, aiutare le famiglie a interagire con i loro figli, promuovere lo sviluppo e l'incremento della soddisfazione dei genitori, del loro *empowerment* e benessere emotivo.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. McConachie H, Diggle T. Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2007;13(1):120-9.
3. Laugeson EA, Frankel F et al. Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(4):596-606.
4. Solomon M, Ono M et al. The effectiveness of parent-child interaction therapy for families of children on the autism spectrum. *J Autism Dev Disord* 2008;38(9):1767-76.
5. Wetherby AM, Woods JJ. Early social interaction project for children with autism spectrum disorders beginning in the second year of life: a preliminary study. *Topics in Early Childhood Special Education* 2006;26(2):67-82.
6. Green J, Charman T et al. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9732):2152-60.

Interventi comunicativi

In questa sezione verranno trattati i temi del supporto per le abilità comunicative e gli interventi per la comunicazione sociale e l'interazione.

SUPPORTO PER LE ABILITÀ COMUNICATIVE

Dagli studi disponibili, sia quelli già inclusi nel documento SIGN¹ sia quelli individuati dalla ricerca di letteratura condotta per questa linea guida, emerge che le prove scientifiche a favore dell'efficacia degli interventi di supporto per le abilità comunicative non sono conclusive e derivano da un numero limitato di ricerche. I dati disponibili consentono pertanto solo di avanzare un'ipotesi di efficacia per questi interventi, che studi futuri dovranno ulteriormente approfondire, per confermarla e quantificarne l'entità.

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ riporta che le prove a disposizione per gli interventi che supportano la comunicazione sono eterogenee, con un numero limitato di studi che approfondiscono alcuni aspetti particolari, come per esempio l'intelligibilità e l'utilizzo di lettura e scrittura come supporto visivo alla comunicazione. Gli interventi che offrono un supporto visivo alla comunicazione sembrano determinare un incremento dell'imitazione spontanea e dei comportamenti di comunicazione sociale, da verificare

in ulteriori ricerche. Tra gli studi inclusi nella linea guida SIGN si segnala un unico RCT² di elevata qualità, condotto su un campione di 65 bambini, che fornisce dati di efficacia forti, da cui risulta che un intervento precoce mediato dai clinici sostiene lo sviluppo dell'attenzione congiunta e del gioco simbolico.

La presente linea guida include studi che indagano l'efficacia degli interventi di comunicazione aumentativa alternativa (CAA): si tratta di una revisione sistematica³ e di ulteriori studi che approfondiscono il profilo di efficacia di interventi specifici, ma comunque riconducibili all'ambito della CAA. Non sono disponibili studi su altre tipologie di intervento di supporto per le abilità comunicative oltre la CAA, per cui si rimanda a quanto contenuto nella linea guida SIGN e precedentemente riportato.

La revisione sistematica inclusa³ indaga l'efficacia degli interventi di CAA sulla produzione del linguaggio parlato nei bambini con autismo o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato. Dai dati prodotti da questa revisione, senza metanalisi, aggiornata a maggio 2007 e condotta secondo una metodologia rigorosa, emerge che nessuno degli studi inclusi riporta un declino nel linguaggio parlato conseguente all'intervento con CAA; la maggioranza degli studi riporta una certa efficacia nella produzione del linguaggio tra coloro che ricevono l'intervento con CAA, tuttavia tale efficacia è di modesta entità. I dati prodotti dai due RCT inclusi in questa revisione consentono di avanzare l'ipotesi che alcune caratteristiche individuali possano modificare la risposta all'intervento, da cui emerge l'importanza che gli studi futuri valutino il livello al *baseline* delle abilità percettive, del linguaggio e del linguaggio parlato, al fine di identificare i potenziali predittori di effetto sulla produzione del linguaggio parlato.

Sono inoltre disponibili ulteriori studi che approfondiscono il profilo di efficacia di interventi specifici, comunque riconducibili all'ambito della CAA. Una revisione sistematica senza metanalisi⁴ riporta prove di efficacia a favore del *training* al linguaggio con i segni nel produrre benefici sulla comunicazione (in particolare sulle competenze nell'articolazione, sul linguaggio orale, sulla comunicazione non verbale e sulla capacità del bambino di iniziare una comunicazione verbale); il *Picture exchange communication system* (PECS), trattato in tre studi scarsamente generalizzabili al sistema italiano perché tutti condotti in Gran Bretagna e riferiti a popolazioni inserite in classi speciali⁵⁻⁷, da cui emergono prove a favore dell'efficacia del PECS nel migliorare il livello di interazioni comunicative tra il bambino e l'adulto.

Analisi delle prove

La prima revisione sistematica³ include RCT e studi con disegno quasi sperimentale (*selected group design* e *single subject design*), condotti su popolazione di bambini con autismo o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (senza disabilità aggiuntive) e incapacità totale di utilizzare il linguaggio in modo funzionale. La revisione include un totale di 11 studi: 2 RCT (n=98; età media 46,5 mesi; livello di linguaggio di meno di 20-25 parole parlate) e 9 studi quasi sperimentali (n=27; campione dei singoli studi da 1 a 6 soggetti; età media 81 mesi con *range* 37-144 mesi; livello di

linguaggio parlato inferiore alla popolazione degli RCT, in quanto nessun soggetto utilizza il linguaggio eccetto un soggetto che utilizza meno di 10 parole).

Gli interventi di **comunicazione aumentativa alternativa (CAA)** sottoposti a sperimentazione sono vari: nella maggioranza degli studi quasi sperimentali si tratta dell'intervento *Picture exchange communication system* (PECS), da solo o a confronto con il linguaggio segnato (*manual signs*); nel caso dei 2 RCT uno studio confronta 3 metodi diversi di una comunicazione basata su gesti manuali (solo segni; alternanza di segni e parlato; comunicazione simultanea di segni e parlato) con un metodo di *training* esclusivamente linguistico, l'altro studio confronta la PECS con un altro approccio prelinguistico che non introduce esplicitamente la CAA.

Dai risultati prodotti dai 9 studi quasi sperimentali prevale una moderata efficacia dell'intervento in esame. I dati disponibili consentono agli autori di elaborare 21 stime dell'efficacia dell'intervento: 17 sono inefficaci, una è efficace, le restanti 3 ricadono nel *range* di efficacia elevata.

Per quanto riguarda i 2 RCT (riportati indipendentemente perché l'eterogeneità tra gli studi non ha consentito una metanalisi), uno studio non rileva alcuna differenza statisticamente significativa tra i 4 interventi a confronto, ma evidenzia una correlazione significativa tra la capacità di imitazione vocale dei bambini prima del trattamento e i miglioramenti nella produzione verbale dopo il trattamento. Nell'altro studio la PECS ottiene migliori risultati nella produzione di atti parlati non imitativi rispetto al confronto al primo follow up, ma tale vantaggio scompare al secondo follow up, in cui non si rilevano differenze di efficacia tra i gruppi. Infine questo studio fornisce prove preliminari del fatto che gli effetti rilevati sulla capacità di avviare l'attenzione congiunta dipendono dal livello di abilità del bambino al momento di iniziare l'intervento. I due RCT confermano quindi concordemente l'ipotesi che alcune caratteristiche individuali possano modificare la risposta all'intervento.

Dai dati dell'altra revisione sistematica⁴, senza metanalisi, emergono prove (fornite da 3 studi: 2 RCT e 1 studio di coorte; n=30) che il **training al linguaggio segnato** produce benefici su *outcome* legati alla comunicazione, come le competenze nell'articolazione, il linguaggio orale, la comunicazione non verbale e il linguaggio parlato iniziato dal bambino. Ci sono anche alcuni dati suggestivi del fatto che il *training* al linguaggio segnato possa essere più efficace quando affiancato da altre tecniche.

Un primo studio di coorte⁵, di moderata qualità, confronta l'intervento di **Picture exchange communication system (PECS)** in aggiunta alla frequenza scolastica con la semplice frequenza scolastica, in una popolazione (n=41) di bambini di età media 5,6 anni (*range* 3-7 anni) affetti da autismo, con compromissione cognitiva, inseriti in classi speciali. L'intervento sperimentale PECS, condotto presso la scuola stessa per una durata di circa 5 settimane e 15 ore totali, prevede che il bambino impari a comunicare utilizzando un *set* di disegni che rappresentano oggetti. L'intervento PECS si articola in 3 livelli: in questo caso i soggetti ricevono fino al terzo livello dell'intervento. Il gruppo di controllo non riceve nessun trattamento, oltre alla frequenza della scuola speciale. Lo studio rileva che il livello di interazioni comunicative tra il bambino e l'adulto (in

entrambe le direzioni) è significativamente maggiore nel gruppo trattato con la PECS rispetto al gruppo di controllo. Un limite dello studio è costituito dal fatto che l'*outcome* è misurato utilizzando uno strumento non standardizzato.

Un secondo studio di coorte⁶ indaga un aspetto molto specifico, non generalizzabile, perché limitato a coloro che stanno ricevendo l'intervento PECS: la finalità dello studio è accertare quale tra due procedure di insegnamento sia più efficace per far apprendere al bambino la relazione tra l'immagine e l'oggetto corrispondente. Lo studio è condotto su un campione di 29 bambini affetti da autismo e ritardo dello sviluppo, di età compresa tra 4 e 7 anni, afferenti a scuole speciali o a unità dedicate all'autismo. Tutti i soggetti partecipano già alla seconda fase del trattamento PECS. I risultati evidenziano che il metodo di insegnamento "prevenzione degli errori" (*error prevention*) è più efficace di quello "correzione degli errori" (*error correction*) nell'insegnare la corrispondenza tra disegni e oggetti reali in questi bambini.

Infine anche l'unico RCT disponibile sull'intervento PECS⁷ indaga un aspetto particolare e scarsamente generalizzabile, perché riferito in modo specifico al PECS erogato nel contesto delle scuole speciali in Gran Bretagna. L'intervento PECS, molto diffuso nelle classi speciali della Gran Bretagna, è spesso effettuato da insegnanti non adeguatamente formati: questo studio ha la finalità di verificare l'effetto di un *training* da parte di esperti della tecnica PECS offerto agli insegnanti che poi erogano l'intervento nelle classi. I bambini che ricevono l'intervento PECS somministrato dagli insegnanti così formati sono bambini con disturbi dello spettro autistico, non verbali. Quindi l'intervento in questione è rivolto primariamente agli insegnanti, ma gli esiti sono misurati sui bambini, in particolare l'obiettivo è determinare se questa tipologia di erogazione dell'intervento PECS determina un incremento della comunicazione spontanea e del linguaggio parlato nei bambini. Lo studio segue un disegno di randomizzazione per gruppi, in cui le intere classi sono randomizzate al gruppo di intervento o al gruppo controllo (nessun intervento). Il campione è composto da 17 classi, per un totale di 84 bambini di età media 6,8 anni, di cui 11 femmine; il *setting* è la scuola speciale per bambini autistici. I bambini hanno una diagnosi formale di autismo (con positività ADOS), assenza o basso livello di linguaggio funzionale e nessun deficit sensoriale.

Dai risultati emerge che i bambini trattati con PECS ottengono al termine dell'intervento migliori risultati nelle abilità comunicative: la frequenza delle conversazioni avviate dal bambino è maggiore rispetto al gruppo controllo (*odds ratio*, OR: 2,73; IC 95%: 1,22-6,08; $p < 0,05$). Una volta che l'intervento viene concluso questo miglioramento non si mantiene e i valori si attestano di nuovo su quelli del gruppo di controllo (OR: 1,08; IC 95%: 0,30-3,90; $p = 0,91$). È riportata una differenza statisticamente significativa a vantaggio del gruppo che riceve il PECS ai punteggi ADOS-G nei domini della comunicazione e della interazione sociale reciproca (che decrescono più che nel gruppo di controllo), che non è presente alla conclusione del trattamento, ma che compare al follow up del decimo mese dal termine del trattamento stesso (OR: 0,28; $p < 0,05$). Non si rileva alcuna differenza tra il gruppo che riceve il PECS e il gruppo dei controlli sulle vocalizzazioni finalizzate (OR: 1,10; IC 95%: 0,46-2,62; $p = 0,83$), né nel test del linguaggio.

Raccomandazione

L'utilizzo di interventi a supporto della comunicazione nei soggetti con disturbi dello spettro autistico, come quelli che utilizzano un supporto visivo alla comunicazione, è indicato, sebbene le prove di efficacia di questi interventi siano ancora parziali. Il loro utilizzo dovrebbe essere circostanziato e accompagnato da una specifica valutazione di efficacia.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(6):611-20.
3. Schlosser RW, Wendt O. Effects of augmentative and alternative communication intervention on speech production in children with autism: a systematic review. *Am J Speech Lang Pathol* 2008;17(3):212-30.
4. Ospina MB, Krebs Seida J et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3(11):e3755.
5. Carr D, Felce J. The effects of PECS teaching to Phase III on the communicative interactions between children with autism and their teachers. *J Autism Dev Disord* 2007;37(4):724-37.
6. Carr D, Felce J. Teaching picture-to-object relations in picture-based requesting by children with autism: a comparison between error prevention and error correction teaching procedures. *J Intellect Disabil Res* 2008;52(Pt 4):309-17.
7. Howlin P, Gordon RK et al. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(5):473-81.

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE SOCIALE E L'INTERAZIONE

Sono stati individuati vari studi che valutano l'efficacia di interventi volti direttamente a supportare la comunicazione sociale e l'interazione: *social stories*, interventi che utilizzano nuove tecnologie (video per la proiezione di filmati, computer), interventi mediati da pari (*peer*), *training* in teoria della mente e interventi basati sull'imitazione (*training* in imitazione reciproca o interazione imitativa).

Nel complesso le prove scientifiche a oggi disponibili a sostegno dell'efficacia di questi interventi molto eterogenei sono non univoche e non definitive. Si tratta di prove di efficacia limitate, la cui forza varia a seconda del disegno studio che le ha prodotte: per alcune tipologie di intervento sono disponibili revisioni sistematiche con metanalisi, che non hanno mai confermato l'ipotesi di efficacia degli interventi; per altre tipologie esistono solo singoli studi di coorte. Infine non ci sono prove che definiscano quale tra i vari approcci di intervento sia il più efficace.

In conclusione, i dati scientifici disponibili delineano una probabile efficacia degli interventi di supporto alla comunicazione sociale e all'interazione nei bambini e negli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, per cui un loro utilizzo è possibile ma non è sostenuto da una raccomandazione forte, per la cui formulazione mancano ancora elementi di prova, che potranno essere forniti in futuro da ulteriori studi.

Sintesi delle prove

Data l'eterogeneità delle tipologie di intervento e delle popolazioni in studio, non è stato possibile generalizzare i risultati ottenuti: di seguito sono riportati nel dettaglio i risultati prodotti dagli studi per singolo approccio di intervento considerato.

Social stories

Dai dati di una revisione sistematica di elevata qualità (senza metanalisi)¹ emergono prove, fornite da 5 dei 6 studi inclusi (4 RCT, 2 studi di coorte; n=135), che gli interventi sullo sviluppo delle abilità sociali attraverso l'utilizzo delle *social stories* in soggetti con disturbi dello spettro autistico producono nel breve termine (da 1 giorno a 6 settimane) risultati statisticamente significativi a favore dell'intervento sperimentale, in una serie di *outcome* connessi all'interazione sociale. Nessuno studio confronta però l'intervento *social stories* con altri trattamenti attivi.

In conclusione, prove scientifiche limitate supportano l'efficacia delle *social stories* nel miglioramento a breve termine dei sintomi "sociali" associati ai disturbi dello spettro autistico nei bambini di età scolare; tali prove preliminari a supporto di un effetto positivo delle *social stories* consentono di considerare questo intervento come promettente.

Interventi che utilizzano nuove tecnologie

Dai dati prodotti dalla stessa revisione sistematica¹ emergono effetti positivi e risultati statisticamente significativi a favore di **interventi riabilitativi erogati attraverso software** (in assenza di un'interazione diretta con l'operatore), attraverso i quali il bambino apprende in modo interattivo informazioni sul riconoscimento delle emozioni, sulle capacità di generalizzare le abilità apprese, sul QI verbale, sull'attenzione e sulla motivazione. Gli studi che hanno fornito questi risultati sono tutti RCT che prevedono come controllo sia trattamenti attivi sia assenza di trattamento. Dalla metanalisi condotta su 2 di questi RCT risulta che la capacità di riconoscimento delle espressioni facciali non migliora nel gruppo trattato con l'intervento sperimentale rispetto al gruppo che non riceve trattamento (2 RCT, n=48; SMD: 0,53; IC 95%: -0,05-1,12; I²: 0%*).

Un'altra tipologia di interventi basati sulle nuove tecnologie è quella che prevede **interventi erogati attraverso filmati video**, che il bambino vede in televisione o al computer, ma che non sono interattivi (a differenza dei *software*), in assenza di interazione diretta con l'operatore. Il filmato fornisce direttamente al bambino con disturbi dello spettro autistico le istruzioni finalizzate allo sviluppo di comportamenti adattativi o abilità scolastiche, sfruttando la capacità imitativa dei bambini e un processo di apprendimento basato su una trasmissione visiva dell'informazione. I filmati si basano sul principio del "*video modelling*" o del "*video prompting*" (letteralmente: suggerimento attraverso il video): con un attore (adulto o coetaneo) oppure sotto forma di cartone animato viene proposta una scena in cui il protagonista realizza il compito o riproduce

* I²: misura statistica dell'eterogeneità tra i risultati degli studi inclusi nella metanalisi. Il livello di eterogeneità è classificato come segue: eterogeneità bassa (I²<25%); eterogeneità moderata (I² tra 26 e 74%); eterogeneità elevata (I²≥75).

il comportamento che il bambino dovrà apprendere per imitazione. Oppure il filmato è girato secondo il punto di vista del bambino stesso: non ci sono personaggi da imitare, ma sono forniti dei suggerimenti su come affrontare la situazione specifica, affinché il bambino acquisisca ulteriori strumenti di adattamento.

Questi interventi sono oggetto di ricerca in una revisione sistematica², condotta secondo una valida metodologia di ricerca, che include solamente studi a disegno non sperimentale (in cui manca cioè un gruppo di confronto). La maggioranza degli studi inclusi produce risultati favorevoli all'intervento sperimentale, e questo suggerisce un possibile *trend* positivo di efficacia a favore degli interventi riabilitativi attraverso filmati video. I risultati della revisione, tuttavia, non forniscono prove di qualità sufficiente per essere conclusivi, proprio perché basati esclusivamente su studi di bassa qualità (per assenza del gruppo di confronto); consentono però di avanzare un'ipotesi di efficacia favorevole agli interventi in questione, fornendo così un orientamento alle ricerche future che potranno accertare e quantificare tale ipotesi di efficacia.

Sono stati oggetti di studio anche gli **interventi erogati attraverso gli *speech-generating device***, strumenti che sono in grado di generare in voce i messaggi che il soggetto individua attraverso simboli grafici e che successivamente seleziona manualmente. Questi interventi sono stati indagati in una revisione sistematica³ di scarsa qualità metodologica, che fornisce risultati derivati dall'inclusione di 29 studi, tutti a disegno non sperimentale (assenza di gruppo di confronto), che includono in totale 51 soggetti di età compresa tra 3 e 16 anni, in cui vengono sperimentate varie tipologie di *speech-generating device*, talora in associazione ad altri tipi di intervento, per migliorare le abilità di comunicazione dei soggetti. I risultati della revisione, assolutamente preliminari e di scarsa qualità scientifica, come evidenziato dagli stessi autori, rilevano che nella maggioranza degli studi inclusi (87%) vengono riportati *outcome* positivi sulle abilità di comunicazione associati all'utilizzo *speech-generating device*.

Per quanto riguarda il **gioco al computer**, solo un RCT⁴, gravato da significativi limiti metodologici ma condotto su un campione ampio (n=79), indaga l'efficacia dell'utilizzo di uno specifico *software* (*Let's face it*, LFI), composto da 7 giochi interattivi al computer che affrontano i deficit specifici dell'autismo nel processamento delle espressioni facciali. La popolazione su cui è condotto lo studio è composta da soggetti di circa 11 anni di età, con diagnosi disturbo autistico, sindrome di Asperger o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (diagnosi correttamente posta, secondo criteri DSM IV e ADI-R o ADOS-G), con **QI** medio intorno a 95. Il gruppo sperimentale utilizza il *software* a casa per almeno 100 minuti a settimana per circa 20 settimane; il gruppo di controllo non riceve alcun trattamento di questo tipo, ma è inserito in una lista di attesa. I risultati, misurati attraverso uno strumento di valutazione degli esiti messo a punto dagli stessi autori dello studio, non rilevano alcuna differenza tra i due gruppi, eccetto che in una sottoscala dello strumento di valutazione che riguarda la capacità di riconoscere le singoli componenti del viso presentate isolatamente (bocca) o nel contesto (occhi).

Interventi mediati da coetanei

Una revisione sistematica⁵, condotta includendo studi sperimentali e non, valuta l'efficacia dell'intervento erogato dal gruppo dei pari (*Peer mediated interventions*, PMI); non sono specificate le caratteristiche dell'intervento di confronto. La revisione include 42 studi, per un totale di 172 soggetti, di età media 7,7 anni (*range*: 2-13 anni, 80% maschi), con diagnosi di autismo (85%), autismo ad alto funzionamento o sindrome di Asperger (8%), disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato 7% (diagnosi posta secondo i criteri DSM IV). Gli studi sono sottoposti a valutazione qualitativa al fine di classificare la forza delle prove prodotte in "conclusive" o "non conclusive", sulla base di criteri prestabiliti. Gli interventi PMI, eterogenei negli elementi implementati, rispondono tuttavia ad alcuni criteri comuni: sono erogati attivamente da pari formati; non sono considerati PMI gli interventi forniti da pari non formati, impiegati solamente come veicolo di interventi socializzanti, né gli interventi di "*peer modelling*", in cui i soggetti con disturbi dello spettro autistico osservano i pari effettuare correttamente dei compiti, ma senza alcun contatto tra i due gruppi. I metodi di formazione del gruppo dei pari sono vari. Gli elementi dell'intervento implementati negli studi inclusi sono, in ordine di frequenza:

- nel 50% degli studi (n=21 studi) il coetaneo avvia un'interazione di vario tipo con il bambino con disturbo dello spettro autistico (da iniziare un semplice gioco insieme ad avviare una conversazione); in 13 di questi 21 studi il coetaneo è esplicitamente formato a cercare di mantenere attiva l'interazione, una volta avviata
- nel 29% degli studi il coetaneo è addestrato a stimolare il bambino con disturbo dello spettro autistico a potenziare varie abilità, tra cui il gioco, le abilità motorie e la comunicazione
- nel 29% degli studi il coetaneo è addestrato a fornire rinforzi positivi immediati ai partecipanti innanzi a comportamenti appropriati
- nel 9% degli studi il coetaneo fornisce informazioni scolastiche.

Il pacchetto di intervento più completo, indagato nell'11% degli studi inclusi, è il *Pivotal response training*, che comprende suggerimenti, rinforzi e altre strategie specifiche di intervento (per esempio ampliare i tentativi di comunicazione e seguire la direzione data all'interazione dal bambino con disturbo dello spettro autistico).

I risultati riportano che solo 14 dei 42 studi inclusi (33%) sono classificati come conclusivi; nella maggioranza degli studi l'efficacia dell'intervento è misurata sull'*outcome* interazione sociale e poi sulle abilità scolastiche. I risultati riportati dagli studi sono prevalentemente favorevoli all'intervento PMI (risultati positivi, ossia in cui tutti i partecipanti traggono un beneficio dall'intervento, sono riportati nel 91% dei casi), mentre nessuno studio riporta risultati negativi e il 9% riporta risultati "misti", in cui alcuni partecipanti, ma non tutti, traggono beneficio dall'intervento.

In conclusione, i risultati positivi riportati dalla revisione sistematica, secondo cui l'intervento PMI è efficace nel migliorare l'interazione sociale e le abilità scolastiche nei bambini con disturbi dello spettro autistico, devono essere comunque considerati

con cautela: poiché gli studi da cui sono derivati non garantiscono che l'intervento sperimentale sia fedele al modello di trattamento PMI, questi dati non sono conclusivi e su di essi non si può fondare la valutazione dell'efficacia del PMI secondo un approccio *evidence based*.

Training in teoria della mente

È disponibile un unico studio di coorte⁶ di scarsa qualità, condotto su 27 soggetti con disturbi dello spettro autistico. Lo studio confronta 2 gruppi che ricevono, rispettivamente, *training* in teoria della mente e *training* di funzioni esecutive, con un terzo gruppo di controlli inseriti in una lista di attesa. Non è possibile ottenere dati di efficacia attendibili dallo studio, che riporta in modo molto sommario i risultati, limitandosi a confrontare all'interno di ciascun gruppo i risultati prima e dopo il trattamento; mancano quindi i confronti tra gruppi, che consentirebbero di valutare l'eventuale maggiore efficacia di un intervento rispetto all'altro.

Interventi basati sull'imitazione

Dai dati di una revisione sistematica con metanalisi¹ condotta su 2 RCT, per un totale di 40 soggetti inclusi, con età media di 63 mesi circa, risulta che tra gli approcci basati sullo sviluppo (*developmental approach*) quelli costruiti sulla “**interazione imitativa**”, rispetto agli approcci “interattivi contingenti”, producono miglioramenti statisticamente significativi, ma di entità non sufficiente a rivestire un rilievo clinico, in termini di riduzione del tempo speso nelle stereotipie (WMD: -0,40; IC 95%: da -0,73 a -0,07; I²: 0%) e di aumento del tempo speso in comportamenti sociali a distanza (attenzione; WMD: 2,85; IC 95%: 0,99-4,71; I²: 21%).

Un RCT⁷ confronta un intervento naturalistico di imitazione, il **Reciprocal imitation training** (RIT) di 10 settimane, con un trattamento standard, non meglio descritto, in un campione di 21 bambini, per la maggioranza maschi (85%), di età media 40 mesi circa, con diagnosi di autismo (diagnosi correttamente posta secondo i criteri DSM IV-TR e raggiungimento del *cut-off* per disturbi dello spettro autistico alla ADOS-G) e un'età mentale non verbale di circa 20 (scala di misurazione delle funzioni cognitive *Bayley scales of infant development*, III edizione; BSID-III). L'intervento sperimentale RIT enfatizza il ruolo sociale dell'imitazione e si focalizza sull'imitazione degli oggetti (per esempio: “il cane attraversa il tavolo”) e l'imitazione dei gesti (esempio “scuoti le mani”). Le sedute sono 3 per settimana, ciascuna della durata di 1 ora, durante la quale ogni 20 minuti i giochi proposti sono variati.

Lo studio rileva che il gruppo che riceve l'intervento ottiene risultati significativamente superiori rispetto al gruppo di controllo in tutti e 4 gli *outcome* valutati: l'imitazione evocata, l'imitazione spontanea, la capacità di imitazione degli oggetti e di imitazione dei gesti. La variabile “numero di azioni di gioco spontanee” (misurate alla scala *Structured play assessment*) prima di iniziare il trattamento è risultata positivamente associata agli esiti dell'intervento.

In conclusione, un singolo RCT di dimensioni ridotte suggerisce l'efficacia di un

training specifico per l'imitazione reciproca erogato in un *setting* naturalistico nel migliorare le abilità imitative di bambini con disturbi dello spettro autistico di circa 40 mesi di età. Lo studio avanza inoltre l'ipotesi che l'esito dell'intervento sia positivamente correlato al numero di azioni di gioco spontanee che il bambino è capace di attuare prima dell'intervento.

Raccomandazioni

Gli interventi a supporto della comunicazione sociale vanno presi in considerazione per i bambini e gli adolescenti con disturbi dello spettro autistico; la scelta di quale sia l'intervento più appropriato da erogare deve essere formulata sulla base di una valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto.

Secondo il parere degli esperti, è consigliabile adattare l'ambiente comunicativo, sociale e fisico di bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico: le possibilità comprendono fornire suggerimenti visivi, ridurre le richieste di interazioni sociali complesse, seguire una routine, un programma prevedibile e utilizzare dei suggerimenti, minimizzare le stimolazioni sensoriali disturbanti.

Bibliografia

1. Ospina MB, Krebs Seida J et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *Plos One* 2008;3(11):e3755.
2. Kagohara DM. Is video-based instruction effective in the rehabilitation of children with autism spectrum disorders? *Dev Neurorehabil* 2010;13(2):129-40.
3. van der Meer LA, Rispoli M. Communication interventions involving speech-generating devices for children with autism: a review of the literature. *Dev Neurorehabil* 2010;13(4):294-306.
4. Tanaka JW, Wolf JM et al. Using computerized games to teach face recognition skills to children with autism spectrum disorder: the Let's Face It! program. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(8):944-52.
5. Chan JM, Lang R et al. Use of peer-mediated interventions in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2009;3(4):876-89.
6. Fisher N, Happé F. A training study of theory of mind and executive function in children with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2005;35(6):757-71.
7. Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord* 2010;40(9):1154-60.

Programmi educativi

Sintesi delle prove

Sono disponibili due studi che approfondiscono l'efficacia del programma TEACCH (*Treatment and education of autistic and related communication handicapped children*), un programma di educazione speciale rivolto a bambini con disturbi dello spettro autistico: una revisione sistematica con metanalisi¹ e uno studio di coorte² condotto in Italia.

I singoli studi inclusi nella revisione sistematica e lo studio di coorte forniscono in modo coerente dati a supporto dell'efficacia del programma TEACCH nel migliorare vari *outcome*, tra cui abilità motorie (fini e grossolane nel breve termine, solo grossolane nel lungo termine), *performance* cognitive (nel breve e lungo termine), funzionamento sociale (nel breve e lungo termine) e comunicazione (solo nel breve termine, ma esiti

non confermati nel lungo termine); tuttavia per quegli *outcome* su cui è stato possibile condurre una metanalisi tali dati di efficacia non sono stati confermati (abilità imitative e integrazione occhio-mano nella revisione sistematica).

Una limitazione alla forza delle prove di efficacia disponibili a favore del programma TEACCH è costituita dall'essere derivate esclusivamente da studi di coorte (uno singolo, gli altri inclusi nella revisione sistematica), che per disegno sono limitati nella possibilità di fornire prove forti e definitive a sostegno dell'efficacia di un intervento.

Analisi delle prove

La revisione sistematica di elevata qualità¹, condotta su 4 studi di coorte, riporta risultati significativamente favorevoli nel breve e medio termine (da 4 a 12 mesi) al programma TEACCH, rispetto al trattamento standard, all'istruzione regolare o a interventi residenziali, in vari *outcome*, tra cui abilità motorie (fini e grossolane), *performance* cognitive, funzionamento sociale e comunicazione. Dai risultati della metanalisi, condotta su 2 dei 4 studi inclusi, emerge che il programma TEACCH rispetto all'intervento standard non produce miglioramenti statisticamente significativi sulle misure delle abilità imitative (n=56; SMD: 0,46; IC 95%: da -0,07 a 0,99; I²: 0%) e dell'integrazione occhio-mano (n=56; SMD: -0,24; IC 95%: da -0,77 a 0,28; I²: 0%).

Lo studio di coorte², condotto in Italia, fornisce i dati del follow up di lungo periodo (3 anni) di un confronto tra 3 gruppi di intervento: il primo gruppo è costituito da soggetti che ricevono il programma TEACCH in un contesto naturalistico (i genitori hanno seguito un *training* specifico TEACCH); il secondo gruppo è formato da soggetti che ricevono il programma TEACCH in un contesto residenziale; del terzo gruppo fanno parte soggetti inseriti in un contesto scolastico inclusivo senza un metodo specifico educativo (non TEACCH). Il campione, costituito da un totale di 34 bambini che frequentano la scuola primaria, tutti maschi, di età media 9 anni circa, con diagnosi di disturbo autistico e ritardo mentale grave (diagnosi posta secondo i criteri DSM IV, criteri valutati con ADI-R, ADOS-R e CARS), completa interamente lo studio (nessun *drop out*).

Dai risultati emerge che entrambi i programmi TEACCH (erogati nel *setting* naturalistico e in quello residenziale) producono esiti significativamente migliori rispetto al confronto e non ci sono differenze di efficacia tra i due programmi. In particolare, entrambi i programmi risultano più efficaci del confronto nel migliorare la motricità grossolana (ma non quella fine), le *performance* cognitive (misurate alla scala *Psycho-educational profile revised*, PEP-R), la socializzazione e i comportamenti mal adattativi (misurate alla scala *Vineland adaptive behavior scale*, VABS). Solo il programma TEACCH erogato nel *setting* naturalistico (ma non quello erogato nel *setting* residenziale) risulta più efficace del confronto con il gruppo non TEACCH nel migliorare l'età di sviluppo, le abilità imitative e le abilità della vita quotidiana.

Come già riportato dalla revisione sistematica¹, le capacità di coordinamento occhio-mano non migliorano con il programma TEACCH; a differenza di quanto riportato nella revisione sistematica, invece, non si rileva alcuna differenza di efficacia sulla comunicazione (misurata alla scala VABS).

Raccomandazione

Il programma TEACCH ha mostrato, in alcuni studi di coorte, di produrre miglioramenti sulle abilità motorie, le *performance* cognitive, il funzionamento sociale e la comunicazione in bambini con disturbi dello spettro autistico, per cui è possibile ipotizzare un profilo di efficacia a favore di tale intervento, che merita di essere approfondito in ulteriori studi.

Bibliografia

1. Ospina MB, Krebs Seida J et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *Plos One* 2008;3(11):e3755.
2. Panerai S, Zingale M et al. Special education versus inclusive education: the role of the TEACCH program. *J Autism Dev Disord* 2009;39(6):874-82.

Interventi comportamentali e psicologici strutturati

PROGRAMMI INTENSIVI COMPORTAMENTALI

Questa linea guida ha a disposizione un numero di studi molto maggiore rispetto a quello su cui il SIGN¹ ha basato la trattazione delle prove di efficacia per questi interventi: è quindi possibile un sostanziale aggiornamento dei contenuti scientifici del documento SIGN.

A oggi rimane immutata la considerazione del SIGN sul fatto che la maggioranza dei programmi intensivi comportamentali per i disturbi dello spettro autistico si basano sui principi della modificazione comportamentale utilizzando l'analisi comportamentale applicata (*Applied behaviour intervention, ABA*)¹. Questi programmi sono intensivi, di solito da 20 a 40 ore la settimana. L'obiettivo primario è l'intervento precoce rivolto a bambini di età prescolare, solitamente mediato dai genitori, con il supporto di professionisti specializzati.

La ricerca condotta negli ultimi anni ha approfondito due aspetti della questione: la valutazione dell'efficacia degli interventi intensivi comportamentali e l'individuazione delle eventuali variabili (legate ai soggetti e all'intervento) che modificano l'effetto ottenuto. La prima questione è stata affrontata da numerose revisioni sistematiche, con e senza metanalisi, mentre solo una minoranza degli studi disponibili indaga anche la seconda questione.

Negli anni trascorsi dalla ricerca di letteratura effettuata per la linea guida SIGN e quella condotta per questa linea guida (cioè dal 2005 al 2010), la ricerca che si è occupata di valutare l'efficacia degli interventi intensivi comportamentali si è orientata più verso la produzione di letteratura scientifica secondaria (revisioni sistematiche, la maggioranza con metanalisi), che non verso la conduzione di singoli studi, creando una sproporzione tra il forte aumento del numero di revisioni sistematiche disponibili (notevolmente più alto rispetto a quando fu condotta la revisione della letteratura per il documento SIGN, che aveva individuato e incluso un'unica revisione sistematica) e lo scarso incremento di dati prodotti dalla ricerca primaria. Tale sproporzione acquista un significato ancora maggiore considerando che sono pochi gli studi singoli di qua-

lità metodologica e potenza sufficienti a fornire prove di efficacia attendibili. Infatti, trasversalmente nelle varie revisioni esaminate in questa linea guida, gli studi inclusi a disegno randomizzato sono la minoranza e comunque hanno una numerosità del campione limitata (circa 30 partecipanti per studio). Questi limiti intrinseci agli studi primari disponibili costituiscono il limite maggiore delle metanalisi oggi disponibili.

Si rileva inoltre un'ampia sovrapposizione tra i *pool* di studi inclusi nelle revisioni pubblicate recentemente, i cui risultati tendono a duplicarsi senza tuttavia aggiungere elementi di novità.

Il grado di variabilità tra i risultati delle revisioni analizzate dipende dalla maggiore o minore selettività dei criteri di inclusione adottati e dunque, in ultima istanza, dalla qualità metodologica con cui sono state condotte. In ogni caso, anche i risultati ottenuti dalle metanalisi condotte secondo una metodologia di qualità elevata, devono essere considerati con cautela a causa dell'eterogeneità degli studi inclusi per quanto riguarda: interventi sperimentali, età dei bambini reclutati, composizione dei gruppi di controllo, interventi di controllo con i quali il programma intensivo comportamentale viene confrontato (che vanno dall'assenza di interventi, per esempio negli studi con confronto pre-post, a vari tipi di interventi attivi con diverso grado di strutturazione).

Sintesi delle prove

Efficacia dei programmi intensivi comportamentali: risultati delle revisioni sistematiche

Le revisioni a disposizione possono essere suddivise in due gruppi, a seconda della selettività e del rigore metodologico applicati:

- revisioni inclusive²⁻⁶, che comprendono studi per la maggioranza non randomizzati e in alcuni casi senza gruppo di confronto
- revisioni restrittive⁷⁻⁹, che comprendono solo studi con gruppo di confronto e conducono analisi più conservative, mantenendo per esempio un'analisi per sottogruppi a seconda dell'intervento di confronto.

Il gruppo delle revisioni inclusive fornisce prove coerenti nel sostenere l'efficacia del modello dell'analisi comportamentale applicata (ABA) su tutte le misure di esito valutate (QI, linguaggio, comportamenti adattativi) quando è confrontato con un gruppo eterogeneo di interventi non altrettanto strutturati: trattamento standard; interventi eclettici, cioè combinazione di interventi educativi e terapeutici senza strutturazione; interventi solo scolastici, cioè istruzione regolare o educazione speciale; ABA ma a intensità ridotta o con distinte modalità di erogazione, centrata sulla clinica o sui genitori. Emerge un'ampia variabilità nella risposta ottenuta a livello degli studi individuali sia nel gruppo che riceve l'intervento sperimentale sia nel gruppo di controllo, per cui il dato sintetico favorevole all'intervento sperimentale, espresso dalle metanalisi, perde parte del suo significato clinico²⁻⁶.

Il gruppo delle revisioni restrittive⁷⁻⁹ fornisce risultati non univocamente favorevoli all'intervento sperimentale nelle misure di esito valutate ma, ove positivi, più attendibili rispetto ai risultati prodotti dalle revisioni inclusive²⁻⁶.

La prima revisione sistematica⁷ è condotta secondo una metodologia rigorosa e si basa su una ricerca di letteratura esaustiva; ha il merito di mantenere la distinzione tra i diversi confronti con cui l'intervento ABA (secondo il metodo Lovaas) è comparato. L'intervento ABA ha mostrato benefici a confronto con gli interventi standard e con gli interventi solo scolastici (istruzione regolare) per gli *outcome* funzionamento intellettuale (QI), comprensione del linguaggio, abilità sociali. I dati prodotti dalla metanalisi su studi di coorte retrospettivi hanno mostrato un effetto maggiore dell'ABA ad alta intensità rispetto a quello a bassa intensità nel migliorare il funzionamento intellettuale, le abilità comunicative, i comportamenti adattativi e il quadro clinico generale; i dati prodotti dalla metanalisi su studi di coorte concorrenti hanno dimostrato che l'ABA è superiore all'educazione speciale per vari *outcome* (comportamenti adattativi, comunicazione/interazione, comprensione e espressione linguistica, funzionamento intellettivo) nel medio termine (12 mesi), ma non nel lungo termine (3 e 9 anni).

Dai pochi RCT inclusi nella revisione sistematica⁷ risulta che quando l'intervento ABA è posto a confronto con altri modelli di intervento altrettanto strutturati, come il DIR (*Developmental individual-difference relationship based intervention*), oppure con interventi strutturati che racchiudono alcuni elementi del modello ABA stesso, non emergono differenze di efficacia. Non sono quindi disponibili dati definitivi a sostegno dell'efficacia del modello ABA secondo il metodo Lovaas rispetto ad altri trattamenti attivi e altrettanto strutturati, cioè non ci sono ancora dati sufficienti per stabilire quale tra i vari modelli strutturati di intervento terapeutico sia il più efficace.

Dalla seconda revisione sistematica⁸ del gruppo delle revisioni restrittive risulta che le prove attualmente a disposizione non sono sufficienti per stabilire che l'intervento ABI (*Applied behaviour intervention*) ottiene migliori esiti rispetto alla terapia standard (comunque contenente alcuni elementi del modello ABI) nei bambini con disturbi dello spettro autistico, per cui secondo gli autori sarebbe necessario che venisse condotto uno studio randomizzato controllato multicentrico, al fine di quantificare l'efficacia degli interventi al netto delle modificazioni naturali della storia del disturbo.

Nel paragrafo *Analisi delle prove*, a pagina 47, sono riportati nel dettaglio i risultati di tutte le revisioni sistematiche.

Efficacia dei programmi intensivi comportamentali: risultati dei singoli studi

In questo paragrafo sono presentati i dati emersi da due studi di coorte di recente pubblicazione^{10,11} e per questo non inclusi per ragioni temporali nelle revisioni sistematiche di cui sopra.

Il primo studio di coorte (n=44)¹⁰ non rileva differenze di efficacia a 1 anno tra l'intervento UCLA (University of California Los Angeles *Young autism project*), che prevede ABA per 36 ore a settimana con rapporto 1 a 1 tra bambino e operatore, erogato secondo un modello di fornitura dell'intervento centrato sulla clinica da parte di personale specializzato, e lo stesso intervento erogato secondo un modello di fornitura dell'intervento implementato dai genitori, che ricevono una supervisione intensiva.

Il secondo studio di coorte (n=78)¹¹ confronta a 1 anno l'intervento ABA (20 ore a

settimana, con rapporto 1 a 1 tra bambino e operatore) con l'intervento eclettico (che integra i principi di 3 modelli: *Developmental* di Rogers, *Developmental individual difference relationship* (DIR) di Greenspan e TEACCH), in una popolazione di bambini, a maggioranza maschi (n=71), di età media 25 mesi (range 15-35 mesi), con diagnosi di autismo (correttamente posta secondo i criteri DSM IV e l'applicazione del punteggio di *cut-off* dell'ADI-R). I risultati indicano che la diagnosi di disturbo dello spettro autistico rimane stabile nei due gruppi (99%), entrambi i gruppi migliorano significativamente (rispetto al *baseline*) nelle abilità cognitive verbali, nella socializzazione e nella comunicazione, ma non ci sono differenze di efficacia tra gli interventi. Inoltre, una minore gravità del quadro clinico al *baseline* è associata con miglioramenti maggiori nelle abilità adattative e cognitive. Infine, all'interno del gruppo di soggetti con minore gravità clinica l'intervento eclettico produce un miglioramento maggiore rispetto all'ABA nella comunicazione e nella socializzazione (come rilevato dai genitori), ma non nel livello cognitivo.

Variabili che modulano l'efficacia dei programmi intensivi comportamentali

Sono disponibili tre studi che esplorano le cause dell'ampia variabilità, documentata negli studi di efficacia sopra riportati, negli esiti raggiunti dai programmi intensivi comportamentali, indagando se e come alcune variabili modifichino l'*outcome* raggiunto. Si tratta di uno studio di prognosi¹² e di 2 metanalisi con meta-regressione^{5,6}.

Per quanto riguarda le variabili legate al soggetto che riceve l'intervento (età, abilità intellettive al *baseline*), al momento non ci sono dati sufficienti a stabilirne l'effetto sull'efficacia dell'intervento. Per quanto riguarda le variabili legate all'intervento (intensità, durata), gli studi riportano che l'intensità del programma sembra modificare gli esiti raggiunti nell'area dei comportamenti adattativi ed è stato ipotizzato che possa anche modificare gli esiti raggiunti nell'area delle abilità intellettive (dato non confermato). La durata del programma sembra modificare gli esiti raggiunti nell'area del linguaggio ed è stato ipotizzato che possa anche modificare gli esiti raggiunti nell'area dei comportamenti adattativi. Tuttavia non ci sono dati a sufficienza per stabilire quale sia il rapporto tra la durata e l'intensità dell'intervento e il raggiungimento degli esiti desiderati.

In conclusione, a fronte di un'ampia variabilità negli esiti ottenuti dai programmi intensivi comportamentali, i dati disponibili sostengono il ruolo delle variabili durata e intensità dell'intervento quali modificatori di effetto; tuttavia non ci sono dati per stimare quantitativamente questo rapporto di influenza e rimane ancora non chiaro il ruolo di altre variabili (quelle legate al soggetto e altre sconosciute) potenzialmente in grado di modificare l'esito ottenuto dall'intervento. Il livello di conoscenze ancora scarso sulle variabili in grado di modificare l'entità dell'effetto prodotto dai programmi intensivi comportamentali impone al clinico di mantenere una grande attenzione all'efficacia dell'intervento caso per caso, valutando nella singola e specifica situazione se e quanto l'intervento produca i risultati attesi.

Nel paragrafo successivo, *Analisi delle prove*, sono riportati nel dettaglio i risultati di questi studi.

Analisi delle prove

In questo paragrafo sono descritte nel dettaglio le revisioni sistematiche che indagano l'efficacia dei programmi intensivi comportamentali, suddivise in revisioni sistematiche inclusive e restrittive, secondo i criteri descritti nel paragrafo *Sintesi delle prove*, a pagina 44. Inoltre sono descritti gli studi che indagano le variabili che modulano l'efficacia di questi programmi.

Efficacia dei programmi intensivi comportamentali: revisioni sistematiche inclusive

La prima revisione sistematica di questo gruppo², senza metanalisi, prende in considerazione gli studi emersi da una ricerca aggiornata a maggio 2007 e condotta su un numero limitato di *database*, ma tra i più rilevanti nel settore (Medline, Embase, Cochrane, Psychinfo, Cinhal, Eric); include studi il cui disegno prevede un confronto tra gruppi, non necessariamente randomizzati.

L'intervento considerato è l'*Early intensive behavioral interventions* (EIBI), oppure altri programmi EIBI basati sul modello del programma UCLA, erogati a casa o in un centro specialistico, non necessariamente di 40 ore a settimana, della durata minima di 12 mesi, rivolti a bambini con disturbi dello spettro autistico di età inferiore a 6 anni. La diagnosi di disturbi dello spettro autistico è formulata nella maggioranza degli studi sulla base del giudizio clinico secondo i criteri DSM IV.

La revisione include 11 studi, di cui un solo RCT. Gli studi sono tutti di dimensione limitata, con una numerosità media del campione di 16 soggetti; l'età media dei partecipanti al momento di intraprendere lo studio è 41 mesi.

Gli interventi sperimentali sono nella maggioranza (9 studi) omogeneamente ispirati al modello Lovaas; nei restanti 2 studi i terapeuti sono stati formati in varie tecniche ABA/EIBI, tra cui i programmi manualizzati di Maurice, il *Discrete trial*, l'*Incidental teaching* e il *Verbal behaviour*. Gli interventi erogati al gruppo di confronto sono eterogenei: da veri e propri interventi (mediati dai genitori oppure EIBI di intensità ridotta) a interventi scolastici (scuole speciali per bambini con autismo oppure scuole pubbliche eclettiche).

Tra i limiti si segnala una grande eterogeneità tra gli studi per quanto riguarda la durata e l'intensità dell'intervento erogato (gli autori segnalano che verosimilmente i soggetti nel gruppo EIBI ricevono un numero di ore di intervento molto maggiore ed erogato da operatori meglio formati e qualificati nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico rispetto al gruppo di controllo) e le modalità di misurazione degli esiti; questo riduce la possibilità di confrontare i risultati dei singoli studi e aumenta il rischio di ottenere risultati falsamente positivi.

I risultati per *outcome* sono:

- per quanto riguarda il QI 9 studi su 11 riportano un miglioramento significativo dei punteggi, con un'ampiezza dell'*effect size* che varia da moderata (>0,6) a larga (>0,8)
- per quanto riguarda il linguaggio i miglioramenti sono analoghi miglioramenti a quelli riportati per il QI
- per quanto riguarda i comportamenti adattativi (misurati alla scala VABS) si rileva-

no miglioramenti significativi a favore dell'intervento EIBI, ma di modesta entità (in media 5 punti di differenza tra i due gruppi).

Per tutti gli *outcome* sopra descritti, la varianza dei punteggi riportati sia nel gruppo EIBI sia nel gruppo di controllo è molto ampia e tende ad aumentare nel tempo. Questo implica la presenza di una grande variabilità individuale nella risposta al trattamento, che aumenta nel tempo.

In conclusione la forza delle prove prodotte da questa revisione è limitata per vari motivi: non è stata condotta una metanalisi; i risultati si basano su studi non randomizzati (a esclusione di uno); tra gli studi inclusi c'è un'ampia eterogeneità negli interventi, per cui l'EIBI viene confrontato con interventi diversi tra loro, ma comunque di minore qualità rispetto all'intervento sperimentale. In generale emerge un effetto medio favorevole all'EIBI, tuttavia a livello individuale c'è un'elevata eterogeneità di risposta sia nel gruppo sperimentale sia nel gruppo di controllo, che riduce il significato positivo ottenuto in termini di differenza media tra i gruppi nei punteggi misurati per i vari *outcome*.

La seconda revisione sistematica³, con metanalisi, dapprima condotta con una metodologia che presenta alcuni rilevanti limiti tecnici, è stata successivamente replicata secondo strumenti metodologici più rigorosi da un altro gruppo di autori (vedi revisione successiva⁴). Indaga l'efficacia dell'EIBI erogato secondo il modello Lovaas per una durata minima di 12 mesi, nel trattamento di bambini con disturbi dello spettro autistico, di età inferiore a 7 anni all'inizio del trattamento. Include 13 studi (n=373) a disegno sia sperimentale sia non sperimentale (confronto pre-post, in assenza cioè di un gruppo confronto), di cui solo 2 RCT. Dei 13 studi inclusi, 9 sono già stati inclusi in una precedente revisione⁷, mentre 7 sono inclusi nella revisione sistematica discussa di seguito⁴.

La metanalisi, condotta su 12 studi, indica che l'EIBI risulta significativamente più efficace nell'ottenere un miglioramento dei punteggi di *QI* (*effect size*: 0,69).

In conclusione, la revisione è poco informativa per la scarsa qualità metodologica, l'eterogeneità degli interventi messi a confronto (variazioni dell'EIBI, EIBI di intensità ridotta implementato dai genitori o dai clinici, trattamento standard, trattamento eclettico), l'inclusione di studi nella maggioranza non randomizzati, la carenza di dati (manca per esempio un dato sintetico sul *QI* della popolazione al *baseline*; gli autori riportano solo che il *range* di *QI* è tra 28 e 83).

Una revisione sistematica del 2009⁴, con metanalisi, replica e amplia la precedente³, adottando strumenti metodologici più avanzati e criteri di inclusione più selettivi (tra cui definizione dell'intervento EIBI più precisa, maggiore uniformità negli *outcome*), che tuttavia presenta alcune limitazioni metodologiche dovute al ridotto numero di *database* su cui è stata condotta la ricerca (Medline, PsychINFO, Eric). La ricerca è aggiornata a marzo 2008; sono inclusi studi il cui disegno prevede un confronto tra gruppi, non necessariamente randomizzati e in cui non necessariamente il gruppo di confronto riceve un intervento; l'intervento comportamentale EIBI deve rispondere ai criteri descritti da Green¹³, ha una durata da 12 a 36 mesi, è rivolto a bambini con autismo o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato di età tra 2 e 7 anni.

I gruppi di controllo ricevono interventi eterogenei per livello di strutturazione e intensità o in alcuni casi non ricevono intervento (interventi eclettici, programmi educativi generici, trattamenti standard ossia i servizi di comunità disponibili sul territorio).

La metanalisi, condotta su 9 studi (8 dei quali già inclusi in una precedente revisione⁷), di cui un solo RCT ha dato i seguenti risultati:

- per quanto riguarda le capacità intellettive (misurate come variazione del punteggio QI) si rileva un miglioramento significativamente maggiore nel gruppo EIBI (*effect size*: 1,1; IC 95%: 0,87-1,33)
- per quanto riguarda i comportamenti adattativi (misurati come variazione dei punteggi alla scala ABC) si rileva un miglioramento significativamente maggiore nel gruppo EIBI (*effect size*: 0,66; IC 95%: 0,41-0,90).

In conclusione, i risultati supportano l'efficacia dell'EIBI nel migliorare il QI e i comportamenti adattativi; tuttavia sono di qualità modesta, poiché gravati dall'eterogeneità degli interventi somministrati ai controlli, dal fatto che prevalentemente gli studi inclusi non sono randomizzati e che la ricerca di letteratura è stata condotta su un numero limitato di *database*. Complessivamente l'analisi condotta è ampiamente replicata in un'altra revisione⁷ del gruppo delle revisioni sistematiche restrittive (vedi pagina 51), in grado però di fornire dati più esaustivi e di qualità metodologica superiore.

Una revisione sistematica con metanalisi del 2010⁵, basata su una ricerca aggiornata a dicembre 2007 e condotta su *database* non specificati, indaga l'efficacia del programma comportamentale *Early intervention program* (EIP) a confronto con qualunque tipo di trattamento eclettico, in bambini con disturbi dello spettro autistico di età inferiore a 4,5 anni al momento di iniziare il trattamento, nel migliorare le abilità intellettive, il linguaggio o i comportamenti adattativi. La revisione considera tra gli *Early intervention program* i trattamenti comportamentali analitici, i trattamenti comportamentali precoci, le replicazioni del programma UCLA, i programmi ABA e i programmi che replicano il modello Lovaas).

Include un totale di 14 studi a disegno sperimentale, in cui sono erogati interventi omogenei tra loro (che condividono gli stessi principi educativi e i metodi ABA); in meno del 50% dei casi i genitori ricevono il *training in basic behaviour analytic strategies*; l'intensità dell'intervento è in media di 27 ore a settimana e la durata media è di 32 mesi. Gli interventi di confronto sono invece eterogenei tra loro, in quanto combinano differenti approcci educativi e trattamenti.

La popolazione è composta da soggetti di età media 38 mesi, QI medio 53, punteggio medio standard alla scala del linguaggio 45, punteggio medio standard alla scala del comportamento adattivo 58.

La metanalisi è condotta secondo un approccio piuttosto conservativo (sono esclusi dall'analisi gli studi che fornivano i risultati estremi) ed è effettuata su due sottogruppi: studi giudicati di elevata qualità (3 confronti) e studi giudicati di bassa qualità (8 confronti).

I risultati sono:

- per quanto riguarda le abilità intellettive si rilevano miglioramenti di moderata entità

a favore dell'EIP in entrambi i gruppi di studi (per gli studi di alta qualità, *weighted effect size*, wES: 0,568; *standard error*, SE: 0,192; per gli studi di bassa qualità wES: 0,730; SE: 0,177)

- per quanto riguarda il linguaggio si segnalano miglioramenti a favore dell'EIP in entrambi i gruppi, ma di entità diversa: moderata nel gruppo di studi ad alta qualità (wES: 0,534; SE: 0,244); elevata nel gruppo di studi a bassa qualità (wES: 0,910; SE: 0,177);
- per quanto riguarda i comportamenti adattativi si rilevano miglioramenti a favore dell'EIP in entrambi i gruppi, ma di entità diversa: elevata nel gruppo di studi ad alta qualità (wES: 0,910; SE: 0,177); moderata nel gruppo di studi a bassa qualità (wES: 0,656; SE: 0,153).

L'ultima revisione sistematica di questo gruppo⁶, con metanalisi e meta-regressione, si basa su una ricerca aggiornata ad aprile 2009, condotta su 3 *database* (MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Clinical Trials). Valuta l'efficacia dell'intervento ABA intensivo (almeno 10 ore a settimana) e di lungo periodo (almeno 45 settimane), secondo quanto descritto per l'intervento *Comprehensive behavior-analytic intervention*¹⁴, nel trattamento di bambini con autismo e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (diagnosi correttamente posta secondo criteri prestabiliti).

Il criterio di selezione posto per il disegno degli studi non è restrittivo: sono inclusi tutti gli studi (anche gli studi con confronto pre-post sullo stesso soggetto), eccetto quelli su campioni inferiori ai 5 soggetti. La metanalisi include 22 studi (di cui 13 con gruppo di confronto) per un totale di 323 bambini di età media tra 22,6 e 66,3 mesi, con diagnosi di autismo (15 studi) o di autismo e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (7 studi).

Tutti gli studi seguono per l'intervento sperimentale il modello UCLA o ABA generale; 18 studi prevedono programmi erogati dal clinico o a scuola, 4 dai genitori; gli interventi sperimentali erogati hanno durata e intensità comprese tra 48 e 407 settimane e tra 12 e 45 ore a settimana, rispettivamente.

I risultati sono:

- per quanto riguarda il QI l'ABA, rispetto all'intervento di controllo, ottiene maggiori miglioramenti sia sul QI totale (18 studi, n=311; *pooled effect size*: 1,19; IC 95%: 0,91-1,47; I²: 75%) sia sul QI non verbale (10 studi, n=146; ES: 0,65; IC 95%: 0,17-1,13; I²: 78%)
- per quanto riguarda il linguaggio l'ABA, rispetto all'intervento di controllo, ottiene maggiori miglioramenti su tutte e tre le misure di esito considerate: linguaggio ricettivo (11 studi, n=172; ES: 1,48; IC 95%: 0,96-1,97; I²: 81%) linguaggio espressivo (10 studi, n=164; ES: 1,47; IC 95%: 0,85-2,08; I²=80%) e abilità generali di linguaggio (5 studi, n=64; ES: 1,07; IC 95%: 0,34-1,79; I²: 86%).
- per quanto riguarda i comportamenti adattativi l'ABA, rispetto all'intervento di controllo, ottiene maggiori miglioramenti in tutte le aree valutate: comunicazione (11 studi, n=170; ES: 1,45; IC 95%: 1,02-1,88; I²: 68%), abilità di vita quotidiana (11 studi,

n=170; ES: 0,62; IC 95%: 0,30-0,93; I²: 27%), socializzazione (11 studi, n=170; ES: 0,95; IC 95%: 0,53-1,37; I²: 66%), abilità motorie (3 studi, n=51; ES: 0,71; IC 95%: 0,19-1,22; I²: 0%) e comportamenti adattativi in generale (cioè punteggio ottenuto combinando le 4 aree analizzate, 15 studi, n=232; ES: 1,09; IC 95%: 0,70-1,47; I²: 68%).

I risultati sono gravati da elevata eterogeneità (vedi valori di I², nella maggior parte dei casi >75%) e da *publication bias*.

Efficacia dei programmi intensivi comportamentali: revisioni sistematiche restrittive

La prima revisione sistematica di questo gruppo⁷, con metanalisi, è stata realizzata con qualità metodologica elevata. La ricerca è aggiornata a maggio 2007, estesa a 22 *database* e include studi il cui disegno prevede un confronto tra gruppi (non solo RCT). Sono stati inclusi in totale 101 studi, per un campione di popolazione di 2.556 soggetti con età mediana di 62 mesi.

Il ventaglio di interventi considerati è molto ampio: dagli interventi comportamentali a quelli basati sullo sviluppo psicoevolutivo, rivolti a individui con disturbi dello spettro autistico (sia bambini sia adulti, ma gli studi sugli adulti rappresentano solo l'11% del totale degli studi inclusi). L'*outcome* primario è rappresentato dalle modifiche sui sintomi *core* del disturbo (comunicazione, interazione sociale reciproca, *pattern* comportamentali di interessi e attività limitati e ripetitivi).

Gli studi inclusi che indagano l'efficacia dell'ABA sono 31, per una popolazione complessiva di 770 soggetti. Tra questi studi, gli autori della revisione distinguono due gruppi: studi sul *Discrete trial training* e studi sull'intervento ABA (modello UCLA/Lovaas).

Per quanto riguarda gli studi sul *Discrete trial training* (17 studi, di cui 8 RCT) i risultati prodotti dai singoli studi non sono coerenti tra loro. Tutti i lavori che confrontano il *Discrete trial training* a nessun trattamento riportano miglioramenti statisticamente significativi nel gruppo trattato; gli esiti motori e funzionali sono più frequentemente positivi a favore dell'intervento sperimentale rispetto agli esiti legati al linguaggio, che sono generalmente negativi. Tutti gli studi di coorte riportano risultati significativamente migliori nel gruppo di trattamento. In conclusione, le prove sembrano sostenere l'efficacia del *Discrete trial training* nel migliorare le abilità motorie e funzionali, ma non quelle comunicative.

Gli studi sull'intervento ABA secondo il modello UCLA/Lovaas (14 studi, di cui 4 RCT) indicano che:

- l'intervento ABA risulta più efficace rispetto al trattamento standard o all'istruzione scolastica regolare nel migliorare il funzionamento intellettuale, la comprensione del linguaggio e le abilità comunicative, in tutti gli studi inclusi
- l'intervento ABA ad alta intensità risulta più efficace rispetto a quello a bassa intensità per quanto riguarda il funzionamento intellettuale, le abilità comunicative, i comportamenti adattativi e il quadro clinico generale. Dalla metanalisi condotta su 2 studi di coorte retrospettivi (n=173) emergono risultati significativamente migliori e di rilievo clinico per l'ABA ad alta intensità sulle misure di funzionamento intellettivo (SMD: 0,92; IC 95%: 0,61-1,24; I²: 0%)

- nel confronto tra ABA ed educazione speciale si hanno risultati variabili per quanto riguarda il livello di studio individuale raggiunto: l'intervento ABA sembra ottenere un effetto maggiore nel medio termine (12 mesi), non confermato negli studi di lungo termine (3 e 9 anni, rispettivamente). Dalla metanalisi condotta su 3 studi di coorte concorrenti (n=112) emergono risultati significativamente migliori per l'ABA sulle misure di comportamenti adattativi (WMD: 11,8; IC 95%: 6,94-16,67; I²: 0%), comunicazione/interazione (WMD: 16,63; IC 95%: 11,25-22,01; I²: 0%), comprensione linguistica (WMD: 12,84; IC 95%: 6,38-19,30), espressione linguistica (WMD: 15,05; IC 95%: 6,19-23,90; I²: 0%) e funzionamento intellettuale (SMD: 0,95; IC 95%: 0,44-1,46; I²: 36,2%). Si rilevano anche risultati significativamente migliori per l'ABA, ma di scarso o nullo significato clinico, nelle misure di attività vita quotidiana (WMD: 5,61; IC 95%: 0,54-10,67; I²: 0%) e socializzazione (WMD: 9,17; IC 95%: 2,16-16,19; I²: 35,3%). I risultati non sono significativi nelle misure di funzionamento intellettuale non-verbale (SMD: 7,83; IC 95%: da -2,86 a 18,52; I²: 38,1%).
- non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra gli interventi ABA e *Developmental individual-difference relationship-based intervention* (DIR). Dalla metanalisi non emerge alcun risultato statisticamente significativo nelle misure delle competenze comunicative (2 RCT, n=18; SMD: 0,73; IC 5%: da -0,26 a 1,72; I²: 0%).
- non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra gli interventi ABA e *Integrative/discrete trial* in aggiunta a *Treatment and education of autistic and related communication handicapped children* (TEACCH).

I risultati sopra riportati devono essere valutati tenendo conto che 7 degli 8 studi che riportano risultati favorevoli all'intervento ABA non sono RCT. Inoltre 3 dei 4 RCT che forniscono dati sull'intervento ABA non riportano risultati significativamente favorevoli all'intervento sperimentale (dei 3 RCT in questione, 2 RCT sono quelli inclusi nella metanalisi nel confronto ABA *vs* DIR; il terzo, non incluso nella metanalisi, confronta due distinte modalità di erogazione dell'intervento ABA). Quindi gli studi condotti secondo un disegno randomizzato, meno esposto al rischio di *bias* e di sovrastima dell'effetto rispetto agli studi a disegno non RCT, non rilevano in 3 casi su 4 alcun vantaggio di efficacia per l'intervento ABA secondo il metodo Lovaas; in tutti e tre i casi si tratta di studi che confrontano l'intervento sperimentale con interventi altrettanto strutturati e intensivi (DIR oppure lo stesso ABA).

Una revisione sistematica e metanalisi che adotta i criteri metodologici della Cochrane Collaboration⁸, aggiornata a novembre 2007, indaga l'efficacia dell'*Applied behavioral intervention* (ABI) a confronto con il trattamento standard nel migliorare le abilità cognitive, linguistiche e adattative in bambini di età prescolare (da 18 mesi a 6 anni) con disturbi dello spettro autistico. Include 13 studi, tutti a disegno sperimentale (con gruppo di confronto), ma solo 4 sono RCT che entrano nella metanalisi. Questi RCT sono condotti su un campione limitato (da 23 a 28 soggetti inclusi). L'intervento sperimentale segue in tutti gli studi il modello Lovaas, erogato nel *setting* scolastico o a casa; la durata è compresa tra i 12 e i 36 mesi e l'intensità è tra le 30 e le 39 ore a settimana. L'intervento di confronto è un trattamento attivo: in 2 RCT si tratta di un

intervento ABI di intensità ridotta, negli altri 2 RCT si tratta di un trattamento eclettico che combina TEACCH a elementi derivati dal modello ABI.

I risultati della metanalisi (4 RCT, n=76; solo 1 di questi studi è incluso anche nella metanalisi della precedente revisione sistematica⁷) indicano che il programma ABI non dimostra una maggiore efficacia rispetto agli interventi di confronto – che però contengono tutti elementi del programma ABI – in nessuna delle 4 misure di esito valutate: abilità cognitive (SMD: 0,38; IC 95%: da -0,09 a 0,84; I²: 33,1%); linguaggio espressivo (SMD: 0,37; IC 95%: da -0,09 a 0,84; I²: 47%); linguaggio ricettivo (SMD: 0,29; IC 95%: da -0,17 a 0,74; I²: 28,3%); comportamento adattativo (SMD: 0,30; IC 95%: da -0,16 a 0,77; I²: 65,9%).

Un'ulteriore revisione sistematica del 2009⁹, senza metanalisi, è condotta secondo una metodologia rigorosa ma limitata da una ricerca della letteratura aggiornata a luglio 2008 e non sufficientemente estesa (solo 2 *database* interrogati: Medline, PsychLit).

La revisione ha l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'EIBI nel migliorare il funzionamento del bambino con disturbi dello spettro autistico e di accertare se questo intervento sia più efficace di altri interventi precoci, quali sono le caratteristiche dei pazienti che predicono un esito migliore del trattamento e se l'efficacia dell'EIBI varia al variare dell'intensità dell'intervento. Sono stati inclusi 16 studi (2 RCT, 9 studi di coorte, 5 studi senza gruppo di confronto).

La revisione ha permesso di identificare un *pool* di studi che forniscono prove scarse per qualità e coerenza dei risultati. Conseguentemente, non è possibile trarre alcuna conclusione dalla letteratura disponibile su quanto e come l'EIBI funzioni. La debolezza del metodo di ricerca degli studi inclusi (per disegno e modalità di analisi condotte) e la non coerenza tra i risultati prodotti riducono drasticamente la possibilità di utilizzare questi dati di ricerca per valutare l'efficacia dell'intervento EIBI nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico.

Variabili che modulano l'efficacia dei programmi intensivi comportamentali

Uno studio di prognosi¹², condotto su una coorte valutata retrospettivamente di bambini con disturbi dello spettro autistico che ricevono un intervento comportamentale individualizzato, ha indagato il rapporto tra due variabili indipendenti – l'età al momento dell'ingresso nel programma e l'intensità del programma (espressa in numero di ore/mese di intervento, rapporto 1 a 1 con l'operatore) – con la variabile dipendente “numero di obiettivi comportamentali raggiunti mensilmente” tra quelli che l'intervento si pone.

La coorte è composta da 245 bambini con disturbi dello spettro autistico (in maggioranza con diagnosi di autismo, n=227), di età media 6 anni (tra 16 mesi e 12 anni), che ricevono un intervento comportamentale individualizzato erogato da centri specialistici privati negli Stati Uniti per una media di 76,65 ore al mese (20,25-168,88, cioè massimo 42 ore a settimana).

L'età e l'intensità del trattamento mostrano una relazione lineare con l'*outcome* raggiunto: un incremento nelle ore di trattamento erogate e un decremento dell'età del

soggetto sono predittori di un incremento nel numero di obiettivi comportamentali appresi mensilmente. Tuttavia, a seconda della fascia di età del bambino, sono identificati diversi andamenti di questa relazione:

- i bambini più piccoli (2-5 anni) mostrano la maggiore risposta all'intervento di bassa intensità e un livello di risposta simile ai bambini della fascia di età mediana (5-7 anni) all'intervento ad alta intensità; i bambini di entrambe queste fasce di età mantengono la relazione lineare tra l'incremento dell'intensità del trattamento e l'incremento proporzionale nell'*outcome* raggiunto.
- i bambini di età maggiore (7-12 anni) non mostrano questa relazione lineare, cioè l'incremento dell'intensità dell'intervento non determina un incremento nell'*outcome* raggiunto; i soggetti in questa fascia di età raggiungono una media di 17 obiettivi comportamentali al mese, indipendentemente dall'intensità dell'intervento ricevuto.

Lo studio ha alcuni limiti: considera un *outcome* parziale (numero di obiettivi comportamentali raggiunti), forse poco informativo rispetto al quadro clinico generale del bambino, e non prende in considerazione eventuali effetti dannosi dell'intervento e come questi possano essere in relazione con l'età e l'intensità del trattamento.

Due metanalisi^{5,6} con analisi di meta-regressione hanno indagato il ruolo di variabili indipendenti nel modificare l'efficacia dell'intervento EIBI, quantificando in termini di associazione statistica la correlazione tra la presenza o meno di una variabile indipendente e il modificarsi dell'entità dell'effetto osservato. Tali analisi consentono di avanzare ipotesi su quali siano le variabili predittive dell'efficacia dell'intervento, ipotesi comunque da confermare in studi futuri.

Le variabili indipendenti considerate sono quelle relative all'intervento erogato (intensità in ore a settimana, durata, presenza o assenza di *training* ai genitori) e quelle relative alla popolazione (caratteristiche del bambino al momento di iniziare l'intervento); le variabili dipendenti sono le misure di esito per cui sono disponibili i dati (comportamenti adattativi, QI totale, linguaggio).

I risultati degli studi non sono sempre tra loro concordi.

Per quanto riguarda la variabile "intensità del programma":

- gli studi sono concordi nel rilevare un'associazione statisticamente positiva tra l'intensità del programma e i miglioramenti ottenuti nell'area dei comportamenti adattativi: tanto più l'intervento è intensivo, tanto più efficace sarà a confronto con l'intervento comparativo nel migliorare i comportamenti adattativi
- gli studi forniscono risultati contraddittori per quanto riguarda le abilità intellettive (QI totale): secondo uno studio⁶ l'intensità del programma non è correlata al QI totale raggiunto; secondo un altro studio⁵ l'intensità è associata positivamente con le abilità intellettive
- non si riscontra alcuna associazione statistica tra l'intensità del programma e gli esiti nel linguaggio⁶
- non sono disponibili dati su quale dovrebbe essere il numero di ore ottimale erogato settimanalmente per evitare il rischio di un *training* eccessivamente intensivo e stan-

cante. Si segnala che tra gli studi inclusi in una delle metanalisi⁵ l'intensità media degli interventi erogati è compresa tra 10 e 37,5 ore a settimana (in media circa 26 ore a settimana) e che all'aumentare dell'intensità oltre le 25 ore a settimana non corrisponde un proporzionale miglioramento negli *outcome*. Tra i programmi di intensità inferiore a 25 ore a settimana c'è una maggiore variabilità nell'efficacia ottenuta.

Per quanto riguarda la variabile "durata del programma":

- gli studi forniscono risultati contraddittori per quanto concerne l'effetto sui comportamenti adattativi. Secondo uno studio⁶ la durata non è correlata ai miglioramenti dei comportamenti adattativi, mentre secondo l'altro⁵ la durata è associata positivamente con i miglioramenti in quest'area
- gli studi sono concordi nel non rilevare alcuna correlazione tra la durata del programma e l'efficacia dell'intervento sul QI totale
- la durata è associata positivamente con i miglioramenti nel linguaggio⁶.

Per quanto riguarda il *training* ai genitori si rileva un'associazione statisticamente positiva solo con i miglioramenti raggiunti nei comportamenti adattativi⁵.

Le caratteristiche del bambino (età e abilità intellettive al *baseline*) non risultano associate ad alcun esito⁵.

Si rileva un'associazione statisticamente positiva tra i comportamenti adattativi al *baseline* e il miglioramento ottenuto nei comportamenti adattativi⁵, cioè migliore è il livello dei comportamenti adattativi al *baseline* migliore sarà l'esito in questa stessa area.

Raccomandazioni

Tra i programmi intensivi comportamentali il modello più studiato è l'analisi comportamentale applicata (*Applied behaviour intervention, ABA*): gli studi sostengono una sua efficacia nel migliorare le abilità intellettive (QI), il linguaggio e i comportamenti adattativi nei bambini con disturbi dello spettro autistico. Le prove a disposizione, anche se non definitive, consentono di consigliare l'utilizzo del modello ABA nel trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico.

Dai pochi studi finora disponibili emerge comunque un trend di efficacia a favore anche di altri programmi intensivi altrettanto strutturati, che la ricerca dovrebbe approfondire con studi randomizzati controllati (RCT) finalizzati ad accertare, attraverso un confronto diretto con il modello ABA, quale tra i vari programmi sia il più efficace.

È presente un'ampia variabilità a livello individuale negli esiti ottenuti dai programmi intensivi comportamentali ABA; è quindi necessario che venga effettuata una valutazione clinica caso-specifica per monitorare nel singolo bambino l'efficacia dell'intervento, ossia se e quanto questo produca i risultati attesi.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A nation-

al clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).

2. Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009;114(1):23-41.
3. Reichow B, Wolery M. Comprehensive synthesis of early intensive behavioral interventions for young children with autism based on the UCLA young autism project model. *J Autism Dev Disord* 2009;39(1):23-41.
4. Eldevik S, Hastings RP et al. Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009;38(3):439-50.
5. Makrygianni MK, Reed P. A meta-analytic review of the effectiveness of behavioural early intervention programs for children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(4):577-93.
6. Virués-Ortega J. Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev* 2010;30(4):387-99.
7. Ospina MB, Krebs Seida J et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3(11):e3755.
8. Spreckley M, Boyd R. Efficacy of applied behavioral intervention in preschool children with autism for improving cognitive, language, and adaptive behavior: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2009;154(3):338-44.
9. Mauger B, Samson DJ. Special report: early intensive behavioral intervention based on applied behavior analysis among children with autism spectrum disorders. *Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ* 2009;23(9):1-5.
10. Hayward D, Eikeseth S et al. Assessing progress during treatment for young children with autism receiving intensive behavioural interventions. *Autism* 2009;13(6):613-33.
11. Zachor DA, Ben Itzchak E. Treatment approach, autism severity and intervention outcomes in young children. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(3):425-32.
12. Granpeesheh D, Dixon DR et al. The effects of age and treatment intensity on behavioral intervention outcomes for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2009;3(4):1014-22.
13. Green G, Brennan LC, Fein D. Intensive behavioral treatment for a toddler at high risk for autism. *Behav Modif* 2002;26(1):69-102.
14. Maurice CG. Making a difference: behavioral intervention for autism. Pro-Ed, Austin, 2001.

INTERVENTI PER COMPORTAMENTI SPECIFICI

Gli studi individuati dalla ricerca di letteratura effettuata per questa linea guida che aggiornano i contenuti scientifici del documento SIGN¹ sono limitati a studi su interventi finalizzati a migliorare le abilità sociali: quindi per quanto riguarda quest'area specifica di intervento è possibile integrare i dati del SIGN, aggiornandoli. Al contrario, per interventi orientati a modificare altre aree di funzionamento la ricerca di letteratura non ha individuato studi ulteriori rispetto a quelli già inclusi nella linea guida SIGN, che forniscono pertanto dati scientifici ancora attuali che il *panel* ha stabilito di mantenere immutati e che sono presentati nei paragrafi seguenti.

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN basa le raccomandazioni su una revisione sistematica² che fornisce prove di efficacia di discreta forza complessivamente a favore degli interventi comportamentali focali (secondo il sistema di *grading* adottato dalla linea guida SIGN, è giudicata di livello 2++, cioè revisione sistematica di studi caso-controllo o di coorte, di elevata qualità). La revisione include 251 studi condotti su trattamenti specifici per bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico. Sebbene la qualità degli studi inclusi sia molto variabile, la revisione conclude che i risultati ottenuti dagli studi indicano in modo omogeneo che gli interventi comportamentali focali producono miglioramenti in un ampio *range* di aree bersaglio, tra cui: i comportamenti disfunzionali (per esempio condotte autolesive, aggressività), le abilità del linguaggio, le abilità di vita

quotidiana, le abilità richieste per la vita nella comunità (per esempio abilità nell'uso dei trasporti pubblici e negli acquisti), abilità accademiche e abilità sociali.

Sugli interventi comportamentali focali volti a migliorare le abilità sociali sono disponibili studi pubblicati successivamente, che aggiornano i dati della revisione stessa. Tali studi valutano l'efficacia di interventi eterogenei tra loro (vari tipi di programmi sulle abilità sociali, *Lego therapy*, *Junior detective training program*), ma comunque tutti orientati a migliorare le abilità sociali.

Da questi studi – descritti nel dettaglio nel paragrafo seguente, *Analisi delle prove* – emerge in modo coerente che è possibile sostenere l'ipotesi dell'efficacia di questi interventi, ma che le prove di efficacia a loro favore sono ancora incerte e non mostrano un *trend* netto; inoltre gli studi non chiariscono quale tra gli interventi sulle abilità sociali sia il più efficace.

Analisi delle prove

Programmi sulle abilità sociali (social skill program)

Su questi programmi è disponibile una revisione sistematica senza metanalisi³ che include 6 studi (3 RCT e 3 di coorte, n=73), da cui risultano dati non omogenei sull'efficacia dei programmi sulle abilità sociali: le prove disponibili a supporto di questi interventi sono limitate o non coerenti tra i vari studi inclusi, per cui non è possibile tracciare un *trend* comune di effetto sulle varie misure di esito considerate. Gli autori concludono affermando che sarebbe importante che la ricerca si orientasse ad approfondire quali siano le caratteristiche di questi programmi articolati e complessi, che determinano modificazioni in *outcome* clinicamente rilevanti.

Questi risultati sono confermati dai dati di un RCT⁴, già incluso nella revisione³, di cui oggi sono disponibili risultati su un campione più numeroso di soggetti. Si tratta di uno studio randomizzato, che non fornisce elementi di rilievo per chiarire l'efficacia dei programmi sulle abilità sociali, perché si limita a valutare una componente molto parziale del programma: vengono confrontate due diverse modalità per fornire un *feedback* alle *performance* dei soggetti coinvolti, che partecipano tutti a un programma di 6 settimane in un campus estivo strutturato per migliorare le abilità sociali, il riconoscimento di volti ed emozioni, l'interpretazione del linguaggio non letterale, l'allargamento degli interessi.

Infine è disponibile uno studio di coorte⁵ che confronta, in un gruppo di 25 bambini di età media 63 mesi (4-6 anni), con diagnosi di disturbo pervasivo dello sviluppo (secondo criteri diagnostici non specificati), due diversi programmi di gruppo sulle abilità sociali della durata di 2 settimane: un intervento di insegnamento diretto (in cui si mostra al bambino un video per l'apprendimento di una certa abilità e il bambino deve poi generalizzare l'apprendimento) e un'attività di gioco libero supervisionato. I risultati, riportati in modo molto incompleto, non evidenziano differenze significative per quanto riguarda il livello di interazione sociale raggiunto, le abilità di apprendimento e la soddisfazione dei genitori. I dati forniti dallo studio non sono sufficienti a fornire una prova di efficacia attendibile.

Lego therapy

È disponibile un singolo RCT⁶ che valuta l'efficacia della *Lego therapy*, un programma ideato da LeGoff e basato sui giochi Lego, in cui bambini con difficoltà (disturbi comunicativi e relazionali, depressione, ansia) giocano insieme per un'ora in una *Lego room* assumendo dei ruoli (l'ingegnere, il fornitore e il costruttore) sotto la supervisione di un adulto, in questo caso il terapeuta, che li aiuta nella risoluzione di problemi anche sociali.

Lo studio, con scarsa validità interna e condotto su campione ridotto (n=31), confronta in una popolazione di bambini di 8 anni (6-11 anni) con autismo ad alto funzionamento o sindrome di Asperger, l'efficacia di due interventi sulle abilità sociali: la *Lego therapy* e un programma ispirato all'uso sociale del linguaggio (*Social use language program*, SULP). Si tratta di un programma di insegnamento diretto del linguaggio ideato per ritardi e disturbi linguistici, attraverso storie, attività di gruppo e giochi.

I *target* sociali inclusi sono il contatto oculare, l'ascolto, il rispetto dei turni, la prosodia e l'intonazione di voce. L'intervento è erogato da un terapeuta formato.

A 18 settimane il gruppo trattato con la *Lego therapy* raggiunge miglioramenti statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo nell'interazione sociale e nei comportamenti disadattativi; non ci sono differenze tra gli interventi nella socializzazione e comunicazione.

Questi dati non sono sufficienti a costituire una base di prova attendibile, perché sono prodotti da un singolo RCT con potenza ridotta.

Junior detective training program

Un singolo RCT⁷ indaga l'efficacia sulle abilità sociali di un intervento multicomponente (*Junior detective training program*) rivolto a bambini con sindrome di Asperger, di età tra 7 e 11 anni, a confronto con nessun trattamento (lista di attesa). L'intervento erogato presso il centro di ricerca, della durata di 2 ore a settimana per 7 settimane, consiste in:

- *training* sulla socialità e sul riconoscimento di emozioni al computer per il massimo di un'ora
- terapia di gruppo con bambini e genitori di almeno un'ora (in alcune sessioni non è previsto il gioco con il computer)
- richiesta di svolgere compiti al domicilio
- fogli informativi, consegnati agli insegnanti tramite i genitori, in cui si chiede agli insegnanti di svolgere determinate attività per favorire la socialità e il riconoscimento delle emozioni.

I risultati riportano che l'intervento sperimentale ottiene miglioramenti significativamente maggiori rispetto a nessun trattamento nelle abilità sociali (misurate dai genitori) e nelle strategie di gestione delle emozioni; non si rilevano differenze nella capacità di riconoscimento delle emozioni.

Questi dati non sono sufficienti a costituire una base di prova attendibile, perché sono prodotti da un singolo RCT con potenza ridotta.

Raccomandazioni

Gli interventi comportamentali dovrebbero essere presi in considerazione in presenza di un ampio numero di comportamenti specifici di bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico, con la finalità sia di ridurre la frequenza e la gravità del comportamento specifico sia di incrementare lo sviluppo di capacità adattative.

Secondo il parere degli esperti i professionisti dovrebbero essere a conoscenza del fatto che alcuni comportamenti disfunzionali possono essere causati da una sottostante carenza di abilità, per cui rappresentano una strategia del soggetto per far fronte alle proprie difficoltà individuali e all'ambiente.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Matson JL, Benavidez DA et al. Behavioral treatment of autistic persons: a review of research from 1980 to the present. *Res Dev Disabil* 1996;17(6):433-65.
3. Ospina MB, Krebs Seida J et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3(11):e3755.
4. Lopata C, Thomeer ML et al. Effectiveness of a manualized summer social treatment program for high-functioning children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38(5):890-904.
5. Kroeger KA, Schultz JR, Newsom C. A comparison of two group-delivered social skills programs for young children with autism. *J Autism Dev Disord* 2007;37(5):808-17.
6. Owens G, Granader Y et al. LEGO therapy and the social use of language programme: an evaluation of two social skills interventions for children with high functioning autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008;38(10):1944-57.
7. Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(7):743-53.

TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE

Sintesi delle prove

La terapia cognitivo comportamentale (*Cognitive behavior therapy*, CBT) richiede un certo livello di sviluppo cognitivo e verbale, quantificato in una revisione sistematica¹ come un minimo di QI verbale pari a 69, quindi è rivolta al sottogruppo di soggetti con autismo ad alto funzionamento o sindrome di Asperger.

Sono disponibili due studi sulla CBT in bambini con disturbi dello spettro autistico: una revisione sistematica² che indaga l'efficacia della CBT nel trattamento dei disturbi d'ansia e un singolo RCT³ (n=45) che indaga l'efficacia della CBT nel trattamento delle crisi di rabbia.

La revisione sistematica² include 9 studi (n=110); i partecipanti sono bambini con sindrome di Asperger o autismo ad alto funzionamento, con un'età media di 10 anni (9-23 anni), in maggioranza maschi (oltre il 60%), che soffrono di comorbidità con disturbi d'ansia (fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo d'ansia da separa-

zione, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo di panico e fobie specifiche). L'intervento CBT ha in media una durata di 4 mesi (da 6 settimane a 6 mesi), è somministrato per circa 12 sessioni (da 6 a 16) della durata media di 1,25 ore (1-2 ore); è erogato da terapeuti formati e con esperienza nel campo. Si tratta per la maggioranza di trattamenti basati su manuali che contengono istruzioni specifiche di implementazione poi adattate in modo appropriato ai bambini con disturbi dello spettro autistico.

Gli studi inclusi sono sottoposti a valutazione qualitativa e classificati in ordine crescente di forza delle prove prodotte in: “*suggestive*” (5 studi a disegno *single subject*), “*preponderant*” (3 studi a disegno sperimentale) e “*conclusive*” (1 RCT). Solo i 4 studi con disegno sperimentale e l'RCT hanno un gruppo di confronto, che negli altri casi è l'inclusione in una lista di attesa (nessun trattamento).

I risultati degli studi inclusi sono coerenti nel riportare un miglioramento significativo dei sintomi d'ansia nel gruppo che riceve l'intervento CBT, soprattutto alle valutazioni effettuate dai genitori, che non sempre sono confermate da quelle effettuate dai bambini stessi. Inoltre in alcuni studi (tra cui l'unico RCT e 1 studio a disegno sperimentale) è riportata una riduzione dell'entità dei sintomi d'ansia tale per cui i bambini alla conclusione del trattamento non soddisfano più i criteri per la diagnosi di comorbidità con il disturbo d'ansia.

In conclusione, i dati prodotti dalla revisione sistematica suggeriscono l'efficacia dell'intervento CBT nel trattamento dei disturbi d'ansia in bambini con sindrome di Asperger o autismo ad alto funzionamento a confronto con nessun trattamento. Tali risultati, che derivano da pochi studi sperimentali e condotti su campioni numericamente ristretti, non costituiscono una prova di efficacia forte; inoltre non sono disponibili studi di confronto con comparatore attivo.

L'RCT³ confronta l'efficacia di un intervento CBT altamente strutturato, rivolto a bambini con sindrome di Asperger (in cui la diagnosi non è posta secondo criteri qualitativi elevati, ma formulata dal pediatra e confermata con intervista telefonica *childhood Asperger syndrome test*, CAST) e ai loro genitori e finalizzato a migliorare le capacità di gestione della rabbia, con nessun trattamento (inserimento in lista di attesa).

Il campione (n=45) è composto da bambini di 11 anni, per la maggioranza maschi (n=43), che nel 44% dei casi presenta comorbidità con ADHD. L'intervento CBT, della durata di 6 settimane, è erogato individualmente in sessioni di 2 ore a settimana. Anche i genitori ricevono alcune ore di trattamento di gruppo. L'intervento è finalizzato a operare strategie alternative per risolvere le situazioni in cui il bambino manifesta crisi di rabbia.

I miglioramenti riportati dai genitori – e confermati dagli insegnanti – riguardano una maggiore capacità dei genitori stessi di gestire le crisi dei figli. Nei bambini si rileva una riduzione di frequenza e intensità delle crisi di rabbia, una maggiore tolleranza alla frustrazione e un migliore rapporto con l'autorità (genitore e insegnante).

In conclusione, un singolo RCT condotto su un campione numericamente limitato suggerisce un effetto positivo della CBT nel migliorare la capacità di gestire la rabbia in bambini con sindrome di Asperger a confronto con nessun trattamento.

Raccomandazioni

È consigliato l'uso della terapia cognitivo comportamentale (*Cognitive behavior therapy*, CBT) per il trattamento della comorbidità con i disturbi d'ansia nei bambini con sindrome di Asperger o autismo ad alto funzionamento.

La terapia cognitivo comportamentale, rivolta a bambini e genitori, può essere utile nel migliorare le capacità di gestione della rabbia in bambini con sindrome di Asperger.

Bibliografia

1. White AH. Cognitive behavioural therapy in children with autistic spectrum disorder. STEER 2004;4(5). Disponibile all'indirizzo: http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2004%285%29.pdf (visitato il 31-08-2011).
2. Lang R, Regeher A et al. Treatment of anxiety in autism spectrum disorders using cognitive behaviour therapy: A systematic review. Dev Neurorehabil 2010;13(1):53-63.
3. Sofronoff K, Attwood T et al. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural intervention for anger management in children diagnosed with Asperger syndrome. J Autism Dev Disord 2007;37(7):1203-14.

AUDITORY INTEGRATION TRAINING

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida non ha individuato alcuno studio sull'*Auditory integration training* (AIT) con cui aggiornare i dati scientifici contenuti nella linea guida SIGN¹, che rimangono immutati.

Il *panel* ha quindi stabilito di adottare la raccomandazione già formulata dal SIGN, basata su prove scientifiche ancora attuali e riportate nel paragrafo seguente.

Sintesi delle prove

Secondo quanto stabilito dal SIGN, dati scientifici forti, prodotti da 2 revisioni sistematiche e 1 RCT²⁻⁴, sono coerenti nel non rilevare alcuna efficacia a favore dell'AIT in soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Raccomandazione

L'*Auditory integration training* (AIT) non è raccomandato, perché è stata dimostrata la sua inefficacia nel produrre un miglioramento in soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Sinha Y, Silove N et al. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (Cochrane Review). Cochrane Library 2004;1. John Wiley & Sons, London, 2004.
3. Tochel C. Sensory or auditory integration therapy for children with autistic spectrum disorders. STEER 2003; 3(17). Disponibile all'indirizzo: http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2003_17.pdf (visitato il 31-08-2011).
4. Bettison S. The long-term effects of auditory training on children with autism. J Autism Dev Disord 1996;26(3):361-74.

MUSICOTERAPIA

I contenuti scientifici del documento SIGN¹ (basati su 2 revisioni sistematiche) rimangono sostanzialmente immutati, perché l'unico studio ulteriore individuato per questa linea guida è un RCT di dimensioni molto ridotte, insufficiente per forza delle prove a fornire dati conclusivi. Pertanto il *panel* ha stabilito di adottare le prove contenute nella linea guida SIGN, descritte nei paragrafi seguenti.

Sintesi delle prove

Nella linea guida SIGN¹ sono state identificate 2 revisioni sistematiche ben condotte^{2,3}. A causa di limitazioni metodologiche degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche, del numero limitato degli studi e della mancanza di *outcome* clinici rilevanti, non ci sono prove scientifiche sufficienti a formulare una raccomandazione sull'utilizzo della musicoterapia nei disturbi dello spettro autistico.

Analisi delle prove

L'unico RCT⁴ identificato dalla ricerca di letteratura effettuata per questa linea guida è condotto su un campione molto limitato (n=10), composto da bambini maschi di età prescolare (età media 51 mesi, *range* da 39 a 71 mesi), 5 dei quali autistici non verbali e 5 autistici verbali con vari livelli di abilità linguistiche. Gli interventi a confronto nel breve termine (12 settimane) sono la musicoterapia (1 sessione a settimana di 30 minuti) e il gioco strutturato (1 sessione a settimana di 30 minuti).

Secondo il giudizio concorde dei clinici e delle madri (espresso attraverso la misurazione alla scala *Pervasive developmental disorder behavior inventory-C*, PDDDBI) sulla capacità di *joint attention* e sul comportamento pro-sociale del bambino, non si rilevano differenze statisticamente significative tra gli interventi a confronto (*effect size*: 0,16; IC 95%: da -0,31 a 0,62). La musicoterapia risulta invece più efficace del gioco strutturato nell'ottenere miglioramenti nelle abilità di *joint attention*, per quanto riguarda la capacità sia di avviarla sia di mantenerla (*effect size*: 0,63; IC 95%: 0,31-0,95). La misurazione è effettuata alla scala *Early social communication scale* (ESCS), che si basa sull'utilizzo di giochi e serve per valutare le abilità di comunicazione sociale non verbali in bambini di età 6-30 mesi. La valutazione fornisce 2 punteggi: "Initiation of joint attention" (IJA) riferito a uno spettro di comportamenti che va da "presenta contatto visivo" a "usa il puntamento o la mimica per mostrare l'intenzione di condividere l'esperienza di gioco con l'esaminatore", e "Responding to joint attention" (RJA), riferito al numero di volte in cui il bambino segue correttamente la gestualità e il puntamento dell'esaminatore.

Infine la musicoterapia è associata con un significativo incremento del tempo di contatto oculare.

In conclusione, i dati dello studio, condotto secondo un corretto approccio metodologico ma su un campione numericamente troppo limitato per fornire risultati conclusivi, suggeriscono una maggiore efficacia nel breve termine della musicoterapia a confronto con il gioco strutturato nel facilitare i comportamenti di *joint attention* e la comunicazione non verbale.

Raccomandazione

Non ci sono prove scientifiche sufficienti a formulare una raccomandazione sull'utilizzo della musicoterapia nei disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Ball CM. Music therapy for children with autistic spectrum disorder. STEER 2004;4(1). Disponibile all'indirizzo: [http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2004\(1\).pdf](http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2004(1).pdf) (visitato il 31-08-2011).
3. Gold C, Wigram T, Elefant C. Music therapy for autistic spectrum disorder (Cochrane Review). Cochrane Librar 2006;2. John Wiley & Sons, London, 2006.
4. Kim J, Wigram T, Gold C. The effects of improvisational music therapy on joint attention behaviors in autistic children: a randomized controlled study. J Autism Dev Disord 2008;38(9):1758-66.

PROBLEMI DEL SONNO

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida non ha individuato alcuno studio sui trattamenti comportamentali per i problemi del sonno con cui aggiornare i dati scientifici contenuti nella linea guida SIGN¹, che rimangono immodificati.

Il *panel* ha quindi stabilito di adottare la raccomandazione già formulata dal SIGN, basata sul giudizio degli esperti e su prove scientifiche non forti, ma ancora attuali e riportate nel paragrafo seguente.

Sintesi delle prove

Da quanto emerge dalla letteratura inclusa nella linea guida SIGN¹, dall'età di un anno la maggioranza dei bambini è in grado di dormire durante la notte. Con il termine disturbo del sonno si considera la persistenza, dopo il primo anno di vita, di irregolarità nel ritmo sonno-veglia, oppure l'insorgenza di un'alterazione nella qualità del sonno dopo un periodo di buona qualità. Il disturbo del sonno è frequentemente riportato in soggetti con disturbi dello spettro autistico.

I benefici di una terapia finalizzata a migliorare i problemi del sonno sono stati indagati solo in un piccolo studio² su una popolazione di soggetti con autismo e sindrome dell'X fragile, i cui risultati hanno mostrato l'efficacia dell'intervento.

Per il trattamento dei problemi del sonno in soggetti che non hanno risposto alla terapia comportamentale, si rimanda al paragrafo *Melatonina*, a pagina 69.

Raccomandazione

Secondo il parere degli esperti la terapia comportamentale dovrebbe essere presa in considerazione per i soggetti con disturbi dello spettro autistico che presentano problemi del sonno.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Weiskop S, Richdale A, Matthews J. Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(2):94-104.

COMUNICAZIONE FACILITATA

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida non ha individuato alcuno studio sulla comunicazione facilitata con cui aggiornare i dati scientifici contenuti nella linea guida SIGN¹, che rimangono immutati.

Il *panel* ha quindi stabilito di adottare la raccomandazione già formulata dal SIGN, basata su prove scientifiche ancora attuali e riportate nel paragrafo seguente.

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ riporta prove scientifiche forti, derivate da 2 revisioni sistematiche sulla comunicazione facilitata^{2,3}, che concludono che non ci sono dati per sostenere che i soggetti con autismo ricevono un aiuto nella comunicazione, ma che ci sono invece dati che comprovano che la comunicazione è prodotta dal “facilitatore”.

Proprio in considerazione delle implicazioni etiche sollevate da questi risultati rispetto all'integrità e alla dignità dei bambini e adolescenti con autismo, l'American psychological association ha approvato una risoluzione contraria all'utilizzo della comunicazione facilitata⁴.

Raccomandazione

Si raccomanda di non utilizzare la comunicazione facilitata come mezzo per comunicare con bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Mostert MP. Facilitated communication since 1995: a review of published studies. *J Autism Dev Disord* 2001;31(3):287-313.
3. Simpson RL, Myles BS. Effectiveness of facilitated communication with children and youth with autism. *J Spec Educ* 1995;28(4):424-39.
4. Jacobson JW, Mulick JA, Schwartz AA. A history of facilitated communication: science, pseudoscience, and antiscience working group on facilitated communication. *Am Psychol* 1995;50(9):750-65.

Interventi biomedici e nutrizionali

DIETE DI ELIMINAZIONE DI CASEINA E/O GLUTINE

Sintesi delle prove

Gli studi identificati dalla ricerca di letteratura condotta per questa linea guida confermano interamente i contenuti della linea guida SIGN¹, incrementando però la qualità e dunque la forza delle prove disponibili. Infatti in questa linea guida sono incluse 2 revisioni sistematiche (una previsione Cochrane di soli RCT e una di studi con vario tipo di disegno), mentre il documento SIGN include una revisione sistematica di soli RCT e un RCT.

Le 2 revisioni sistematiche^{2,3} individuate sostengono in modo concorde che a oggi le prove scientifiche a disposizione non supportano l'uso di diete prive di glutine e/o caseina nel trattamento di disturbi dello spettro autistico e che tali prove non sono conclusive perché di insufficiente livello qualitativo.

Un membro del *panel* ha segnalato un RCT sulla dieta di eliminazione di glutine e caseina⁴, pubblicato successivamente al limite temporale della ricerca di letteratura. Lo studio, su un campione di 72 bambini (4-11 anni) con disturbi dello spettro autistico, non in trattamento farmacologico, confronta l'efficacia della dieta di eliminazione di caseina e glutine con nessuna dieta. Al follow up a 12 mesi il 29% dei soggetti nel gruppo sperimentale hanno abbandonato lo studio rispetto al 12% nel gruppo di confronto. Gli autori non riportano quale sia l'*outcome* primario valutato. I risultati indicano un miglioramento statisticamente significativo a favore dell'intervento dietetico sugli *outcome* "inattenzione" e "iperattività" (misurati alla scala *Attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD-IV) e sulle capacità di comportamento adattativo nella vita quotidiana (misurate alla scala VABS, sottoscala *Daily-living*), ma nessuna differenza sulle capacità di comportamento adattativo nei domini comunicazione e socializzazione (misurate alla scala VABS, sottoscale *Communication* e *Social*).

I dati prodotti dall'RCT, riportati in modo incompleto (mancano le deviazioni standard e non è chiaro quale significato clinico attribuire al miglioramento rilevato in termini solo di significatività statistica), non forniscono prove conclusive sull'efficacia dell'intervento dietetico.

In base a questi risultati è quindi auspicabile che siano condotti studi di buona qualità metodologica e adeguata potenza per indagare l'effettiva efficacia delle diete prive di glutine e/o caseina in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico. A questo proposito, si segnala che è in corso uno studio⁴ su larga scala, randomizzato e in doppio cieco, sulla dieta di eliminazione di glutine e caseina presso il Massachusetts General Hospital di Boston, negli Stati Uniti (riferimenti: NCT01116388, <http://www.clinicaltrials.gov>).

Analisi delle prove

La revisione sistematica Cochrane² include 2 RCT di dimensioni ridotte (n=35), che confrontano la dieta di esclusione di glutine e caseina con una dieta normale in bambini con disturbi dello spettro autistico (età media circa 7 anni, *range* 2-6 anni), nel breve

e lungo termine (follow up dei due studi: rispettivamente 12 e 52 settimane). È stato identificato un terzo RCT in corso di svolgimento (riferimenti: NCT00090428, <http://www.clinicaltrials.gov>), finanziato dal National Institute of Mental Health (NIMH) statunitense, la cui conclusione era prevista ad aprile 2008, ma che a oggi non è ancora stato pubblicato.

Non viene condotta una metanalisi per l'eterogeneità degli *outcome* valutati, pertanto i risultati dei 2 studi inclusi sono riportati individualmente in forma narrativa. Le uniche misure di esito per le quali è stato rilevato un miglioramento significativo nel gruppo dei soggetti trattati con l'intervento dietetico (riportate da 1 RCT) sono i tratti autistici complessivi (*mean difference*, MD: -5,60; IC 95%: da -9,02 a -2,18; p=0,001), l'isolamento sociale (MD: -3,20; IC 95%: da -5,20 a -1,20; p=0,002) e la capacità complessiva di interazione e comunicazione (MD: 1,70; IC 95%: 0,50-2,90; p=0,006). Invece non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra la dieta di esclusione di glutine e caseina e la dieta normale per quanto riguarda i comportamenti misurati alla scala CARS (MD: 2,40; IC 95% da -6,66 a 11,46; p=0,60), il livello cognitivo non verbale misurato alla scala *Leiter international performance scale* (LIPS; MD: 12,40; IC 95%: da -20,06 a 44,86; p=0,45) e i problemi motori (MD: -1,50; IC 95%: da -11,89 a 8,88; p=0,78). Non è effettuata alcuna valutazione per misurare gli effetti avversi dell'intervento dietetico, né in termini di effetti collaterali né di impatto sui costi e sulla qualità di vita.

La revisione conclude che al momento non è possibile raccomandare le diete di esclusione nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico perché i dati a disposizione sono insufficienti a sostenere una raccomandazione. Gli autori, considerata la diffusione di terapie alternative per il trattamento dell'autismo, incluse le diete di esclusione di caseina e/o glutine, e la scarsità dei dati di prova a supporto dell'efficacia di tali interventi, raccomandano che la ricerca colmi questa lacuna di conoscenze, attraverso studi randomizzati controllati di buona qualità metodologica e condotti su campioni numericamente rilevanti.

Una seconda revisione sistematica³, condotta secondo una metodologia di buona qualità, ha incluso tutti i tipi di studio, senza limiti per disegno sperimentale, condotti su bambini e adolescenti (età tra i 2 e i 17 anni) con disturbi dello spettro autistico, che indagano l'efficacia di diete di riduzione o eliminazione di glutine e/o caseina. Non viene condotta una metanalisi per l'eterogeneità dei disegni di studio. La revisione, aggiornata al 2008, include un totale di 14 studi (n=188), in cui la numerosità del campione va da 1 a 50 partecipanti. Gli studi sono sottoposti a una valutazione qualitativa e classificati secondo criteri prestabiliti in 3 categorie ("*suggestive*", "*preponderant*", "*conclusive*"), che qualificano in ordine crescente la forza dei dati di prova prodotti da ciascuno studio. Dei 14 studi inclusi:

- 11 sono classificati "*suggestive*" (qualità più bassa); riportano dati eterogenei sull'efficacia degli interventi dietetici (7 studi riportano risultati positivi, 2 misti, 1 negativo, 1 non chiaro)
- 3 sono classificati "*preponderant*" (qualità intermedia); riportano dati di efficacia a sfavore degli interventi dietetici (risultati negativi in tutti gli studi)

- nessuno studio è classificato “*conclusive*”, ossia capace di produrre prove conclusive.

Gli autori concludono che la letteratura a disposizione sull'argomento è molto limitata, sia per l'esiguità del numero di studi prodotti, sia per la loro scarsa qualità metodologica. Sulla base dei risultati di questa revisione sistematica, l'uso di diete prive di glutine e/o caseina nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico non appare supportato da prove.

Raccomandazioni

Non sono disponibili prove scientifiche sufficienti a formulare una raccomandazione sull'utilizzo delle diete di eliminazione di caseina e/o glutine in soggetti con disturbi dello spettro autistico; quindi, finché non saranno disponibili dati ulteriori, si raccomanda che le diete prive di caseina e/o glutine siano utilizzate solo in caso di allergie o intolleranze alimentari accertate, ma non per il trattamento dei sintomi dei disturbi dello spettro autistico.

Secondo il parere degli esperti si raccomanda che i sintomi gastrointestinali che si presentano nei bambini e negli adolescenti con disturbi dello spettro autistico vengano trattati nello stesso modo in cui sono trattati nei coetanei senza disturbi dello spettro autistico.

Secondo il parere degli esperti si raccomanda di effettuare una consulenza specialistica orientata ad approfondire e monitorare il quadro clinico nel caso di soggetti con disturbi dello spettro autistico che manifestano una spiccata selettività per il cibo e comportamenti alimentari disfunzionali, o sottoposti a regime alimentare controllato con diete ristrette che possono avere un impatto negativo sulla crescita, o infine che manifestano sintomi fisici attribuibili a deficit nutrizionali o intolleranze.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Millward C, Ferriter M et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003498.
3. Mulloy A, Lang R et al. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(3):328-39.
4. Whiteley P, Haracopos D et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010;13(2):87-100.

INTEGRATORI ALIMENTARI

Sintesi delle prove

Trattamento combinato con vitamina B6 (pirossidina) e magnesio

È disponibile una revisione sistematica Cochrane¹, aggiornata ad aprile 2005, che include 3 RCT (n=33). Non viene condotta una metanalisi perché in un RCT gli *outcome* riportati erano troppo scarsi, mentre negli altri 2 RCT c'era troppa eterogeneità nella popolazione studiata e nelle misure di esito valutate. La revisione conclude che, a causa del

limitato numero di studi, delle loro dimensioni ridotte e della qualità metodologica scarsa, i dati non sono sufficienti per la formulazione di raccomandazioni sull'uso combinato della vitamina B6 con magnesio nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico.

Omega-3 (olio di pesce)

È disponibile una revisione sistematica di buona qualità², aggiornata al 2008, che include studi su soggetti con disturbi dello spettro autistico, in cui si indaga l'efficacia del trattamento con omega-3, somministrato a qualunque dosaggio purché non in combinazione con altre sostanze. Non sono posti limiti né per età né per disegno di studio. La revisione include un totale di 6 studi (1 RCT, 4 studi osservazionali non controllati e 1 *case report*), e una popolazione di 93 soggetti (n=13 nell'RCT), composta da bambini e giovani adulti con diagnosi di disturbi dello spettro autistico (più spesso autismo, ma anche sindrome di Asperger) e gravità di malattia eterogenea. Non viene condotta una metanalisi.

L'unico studio randomizzato incluso nella revisione sistematica³ include 13 bambini con autismo (diagnosi posta correttamente secondo i criteri del DSM IV e valutazione alla scala ADI-R) e valuta l'efficacia del trattamento con omega-3 al dosaggio di 1,5 mg/die a confronto con placebo nel breve termine (6 settimane). Dai risultati dell'RCT emerge che per nessuno degli *outcome* considerati (misurazioni effettuate alla scala *Aberrant behavior checklist*, ABC) è presente una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con omega-3 e il gruppo trattato con placebo. L'unica tendenza al miglioramento favorevole all'intervento con omega-3 (ma non statisticamente significativa) è nel caso dell'irritabilità e della stereotipia.

I restanti 5 studi inclusi forniscono dati gravati da rilevanti limiti metodologici, tra cui la scarsa numerosità del campione (rispettivamente n=30, 22, 19, 9 e 1).

In conclusione, dai risultati della revisione sistematica² emerge che, a causa della scarsità e delle limitazioni metodologiche delle prove disponibili, al momento i dati sono insufficienti a determinare l'efficacia e la tollerabilità/sicurezza del trattamento con omega-3 nei disturbi dello spettro autistico.

Raccomandazioni

Non sono disponibili prove scientifiche sufficienti a formulare una raccomandazione sull'utilizzo degli integratori alimentari vitamina B6 e magnesio, e omega-3 nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003497.
2. Bent S, Bertoglio K, Hendren RL. Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review. *J Autism Dev Disord* 2009;39(8):1145-54.
3. Amminger GP, Berger GE et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):551-3.

MELATONINA

Sintesi delle prove

In Italia la melatonina è commercializzata come integratore alimentare e non come farmaco.

È disponibile un singolo RCT¹ condotto su un campione numericamente ridotto, che fornisce dati a favore dell'efficacia e della tollerabilità della melatonina nel trattamento dei disturbi del sonno in bambini con disturbi dello spettro autistico e/o sindrome dell'X fragile. Questi dati confermano quanto già affermato nella linea guida SIGN² su una possibile efficacia della melatonina nel trattamento dei disturbi del sonno in soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Complessivamente i dati scientifici a supporto dell'efficacia della melatonina non sono forti, essendo prodotti da un numero limitato di studi condotti su campioni di numerosità ridotta, ma trattandosi di un integratore per cui non sono stati evidenziati effetti collaterali è ragionevole comunque formulare una raccomandazione per il suo utilizzo, purché di seconda scelta, ossia dopo il fallimento degli interventi comportamentali.

Analisi delle prove

Lo studio RCT a disegno *crossover*¹, condotto su un campione di 18 soggetti di età media 5,5 anni (*range* 2-15,3 anni) con diagnosi di disturbi dello spettro autistico (il 45% del campione totale) e/o sindrome dell'X fragile, dimostra che l'efficacia a 2 settimane della melatonina (3 mg/die prima di coricarsi) è superiore al placebo nel migliorare la qualità globale del sonno (incremento della durata media del sonno notturno: 21 minuti; $p=0,02$), nel ridurre la latenza media d'esordio del sonno (riduzione: 28 minuti; $p=0,0001$), nell'anticipare l'orario medio di esordio del sonno (anticipo: 42 minuti; $p=0,02$). La melatonina non riduce il numero di risvegli notturni a confronto con il placebo. In base ai risultati dello studio la tollerabilità della melatonina è simile a quella del placebo, non essendo stata segnalata nessuna reazione avversa nel gruppo trattato con melatonina.

Raccomandazioni

La melatonina può costituire un trattamento efficace nel caso di disturbi del sonno che persistono anche dopo interventi comportamentali.

Secondo il parere degli esperti è consigliabile, prima di avviare un trattamento con melatonina, raccogliere un diario del sonno correttamente compilato. Durante il trattamento con melatonina si raccomanda di proseguire con le misure di igiene del sonno (mantenere costante l'orario di addormentamento e risveglio, evitare pisolini durante il giorno) e di tenere un diario del sonno. I professionisti devono assicurarsi che i genitori e i familiari siano informati del fatto che la melatonina non è considerato un farmaco, ma un integratore alimentare e che per questo motivo i dati scientifici a disposizione sulla sua efficacia e sicurezza sono limitati.

Bibliografia

1. Wirojanan J, Jacquemont S et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2):145-50.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).

TERAPIA CON OSSIGENO IPERBARICO

Sintesi delle prove

Su segnalazione di un membro del *panel* sono stati aggiunti 3 studi che indagano l'efficacia della terapia con ossigeno iperbarico (*Hyperbaric oxygen therapy*, HBOT): 2 RCT^{1,2} e uno studio osservazionale³, che unanimemente riportano dati di non efficacia per l'intervento sperimentale a confronto con il placebo. I risultati dei 2 RCT sono riportati nel dettaglio nel paragrafo seguente, *Analisi delle prove*.

Le prove scientifiche a disposizione, di discreta forza poiché derivate da 2 RCT condotti su campioni numerosi e confermate dai risultati di uno studio osservazionale a disegno *single-subject*, consentono di sostenere che la terapia con ossigeno iperbarico non produce nei bambini con disturbi dello spettro autistico alcun miglioramento clinico a confronto con il placebo, per cui questo trattamento non è raccomandato.

Analisi delle prove

Il primo RCT¹, condotto su un campione di 62 bambini con disturbi dello spettro autistico, valuta l'efficacia della terapia con ossigeno iperbarico a confronto con il placebo. Il gruppo sperimentale effettua un totale di 40 sessioni di circa 1 ora l'una in camera iperbarica (2 sessioni/die per 5 giorni/settimana per un totale di 4 settimane consecutive). Lo studio presenta un primo limite significativo: i due gruppi al *baseline* non sono confrontabili per quanto riguarda i trattamenti concomitanti; infatti, rispetto al gruppo di confronto, nel gruppo che riceve HBOT è maggiore il numero di soggetti che seguono trattamenti farmacologici (48% *vs* 34%) e terapia intensiva comportamentale, ABA (45% *vs* 38%), e questo fatto potrebbe sbilanciare i risultati a favore del gruppo di intervento. Non sono riportate differenze di efficacia tra i due gruppi in termini di miglioramenti sul piano comportamentale (misurati alla scala ABC). Gli autori riportano alcuni miglioramenti misurati con altri strumenti di valutazione, ma le modalità di misurazione utilizzate presentano gravi limitazioni metodologiche, per cui tali miglioramenti non possono essere considerati effettivi. Si tratta del miglioramento a una delle 4 sottoscale che compongono la scala *Autism treatment evaluation checklist*, ATEC, uno strumento non validato dalla comunità scientifica, e del miglioramento dichiarato a uno solo degli *item* che compongono la scala CGI tra *baseline* – di cui però manca il punteggio – e follow up; si ricorda inoltre che il corretto utilizzo della CGI, uno strumento validato, prevede il calcolo del punteggio totale derivato dalla somma

di tutti gli *item* che la compongono e non di uno solo come nel caso di questo studio.

In conclusione, dai dati prodotti da questo RCT non emerge una differenza di efficacia tra terapia con ossigeno iperbarico e placebo in bambini con disturbi dello spettro autistico.

Il secondo RCT², condotto su un campione di 34 bambini con disturbi dello spettro autistico, valuta l'efficacia della terapia con ossigeno iperbarico al 24% a 1,3 Atm a confronto con il placebo. Il gruppo sperimentale effettua un totale di 80 sessioni di circa 1 ora l'una in camera iperbarica, ripetute 6-10 volte a settimana. Il gruppo di controllo effettua lo stesso numero di sessioni in camera iperbarica, in aria ambiente.

I risultati non riportano alcuna differenza di efficacia tra i due gruppi negli *outcome* valutati (sintomi comportamentali e valutazione psicologica).

In conclusione, la terapia con ossigeno iperbarico al 24% a 1,3 Atm non produce alcun miglioramento clinico rispetto al placebo nei bambini con disturbi dello spettro autistico.

Raccomandazioni

La terapia con ossigeno iperbarico non è raccomandata, perché è stata dimostrata la sua inefficacia nel produrre un miglioramento in soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Rossignol DA, Rossignol LW et al. Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatr* 2009;9:21.
2. Granpeesheh D, Tarbox J et al. Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(2):268-75.
3. Jepson B, Granpeesheh D et al. Controlled evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy on the behavior of 16 children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2011;41(5):575-88.

Altri trattamenti

I seguenti interventi sono stati valutati in studi singoli (RCT o studi di coorte), condotti su campioni di numerosità limitata, alcuni con notevoli limiti metodologici, che non producono prove sufficienti per valutarne l'efficacia.

L'equitazione assistita è stata valutata in uno studio¹ di disegno molto carente ed esposto a un alto rischio di *bias*. Valuta l'efficacia di un intervento di equitazione assistita della durata di 12 settimane rispetto a nessun trattamento (lista d'attesa), su 34 bambini con disturbi dello spettro autistico (diagnosi posta secondo i criteri DSM IV, ma senza ulteriori informazioni su come è formulata); l'esito è valutato sul funzionamento sociale. I risultati sono favorevoli all'intervento sperimentale, ma non affidabili in quanto manca un comparatore attivo e non è possibile isolare l'effetto specifico dell'intervento dal fatto che i partecipanti del gruppo sperimentale sono seguiti da operatori formati.

La **Tomatis sound therapy** è valutata in un RCT a disegno *crossover*², condotto su

11 bambini; l'intervento, della durata di 18 settimane, consiste nell'ascolto quotidiano di 2 ore di stimoli musicali modificati secondo i criteri del metodo Tomatis (modulazione delle frequenze per renderle simili a quelle del linguaggio parlato), confrontato con l'ascolto degli stessi stimoli non modificati; gli *outcome* valutati sono il linguaggio (ricettivo e espressivo). Non emerge alcuna differenza di effetto tra i due gruppi.

Il **massaggio tradizionale thailandese** è valutato in un RCT³, condotto su 60 bambini di età media 4,5 anni (*range* 3-10 anni) con autismo (diagnosi posta dal neuropsichiatra infantile secondo i criteri DSM IV); confronta il massaggio tradizionale thailandese in aggiunta alla terapia standard di integrazione sensoriale (2 sessioni a settimana, 1 ora per sessione), erogata da un terapeuta occupazionale in un centro di riabilitazione, con la sola terapia standard di integrazione sensoriale. Non si rilevano differenze di efficacia significative tra i gruppi (entrambi presentano miglioramenti per quanto riguarda l'iperattività, l'inattenzione-passività e i problemi del sonno) eccetto che per quanto riguarda i problemi della condotta e l'ansia. L'intervento è scarsamente trasferibile ad altri contesti culturali.

Il **Qigong sensory training (QST)** è valutato in un RCT⁴, condotto su 46 soggetti. L'intervento sperimentale consiste in un *sensory training* attraverso il massaggio Qigong, basato sulla medicina tradizionale cinese, orientato a migliorare le difficoltà a livello del sistema sensoriale, della digestione e del sonno. Lo studio valuta l'efficacia del QST effettuato per 5 mesi sia da un terapeuta (1 volta a settimana) sia dai genitori opportunamente formati (1 volta al giorno) rispetto a nessun trattamento (lista di attesa) in una popolazione di bambini di età media 5 anni (*range* 3-6 anni), afferenti a servizi di intervento precoce per autismo.

Secondo le valutazioni dei genitori, confermate da quelle degli insegnanti (anche se questi ultimi rilevano miglioramenti di minore entità), i bambini che ricevono il QST ottengono miglioramenti significativi per quanto riguarda i comportamenti autistici e le abilità linguistiche/sociali, il danno sensoriale e l'autoregolazione (minore ipersensibilità agli stimoli sensoriali e maggiore capacità di regolarsi emotivamente, cioè di controllare le proprie reazioni di rabbia e pianto, e di autoconsolarsi). Tali miglioramenti sono confermati nel follow up di lungo periodo (dopo 5 mesi dalla conclusione dell'intervento), ma non si sa se i genitori che hanno appreso la tecnica hanno continuato a trattare i bambini.

I **programmi di esercizio fisico** sono valutati in una revisione sistematica⁵ che comprende programmi molto eterogenei tra loro. La revisione include 18 studi (solo 1 con gruppo di controllo⁶) e la popolazione esaminata (n=64) comprende anche adulti (età 3-41 anni), ma l'età media è di 12,5 anni. Tutti gli studi inclusi riportano miglioramenti sul comportamento, sulla *performance* scolastica, sul livello di allenamento e sulla capacità di trascorrere più tempo facendo gli esercizi. I dati ottenuti dalla revisione non forniscono elementi di prova sufficientemente forti a favore degli interventi, perché derivati da studi a disegno non sperimentale (cioè privi di un confronto).

Il **programma di esercizio fisico sul tapis roulant** è stato valutato in uno studio di coorte⁶ condotto su 10 soggetti. Il disegno dello studio è troppo debole per fornire risultati attendibili.

Bibliografia

1. Bass MM, Duchowny CA, Llabre MM. The effect of therapeutic horseback riding on social functioning in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2009;39(9):1261-7.
2. Corbett BA, Shickman K, Ferrer E. Brief report: the effects of Tomatis sound therapy on language in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38(3):562-6.
3. Piravej K, Tangtrongchitr P et al. Effects of Thai traditional massage on autistic children's behavior. *J Altern Complement Med* 2009;15(12):1355-61.
4. Silva LM, Schalock M et al. Qigong massage treatment for sensory and self-regulation problems in young children with autism: a randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2009;63(4):423-32.
5. Lang R, Koegel LK et al. Physical exercise and individuals with autism spectrum disorders: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(4):565-76.
6. Pitetti KH, Rendoff AD et al. The efficacy of a 9-month treadmill walking program on the exercise capacity and weight reduction for adolescents with severe autism. *J Autism Dev Disord* 2007;37(6):997-1006.

Interventi farmacologici

• Quesito 4 •

Quali interventi farmacologici si sono dimostrati efficaci nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

• Quesito 5 •

Il tempo di somministrazione, la durata, e l'intensità degli interventi farmacologici sono in grado di influenzare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

• Quesito 6 •

Esistono prove che uno specifico intervento farmacologico sia più appropriato per bambini e adolescenti con forme specifiche di disturbi dello spettro autistico o tipologie specifiche di comorbidità?

Risultati ricerca di letteratura

Sono stati inclusi:

- studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT)
- revisioni sistematiche di RCT e di studi osservazionali
- studi osservazionali di coorte, con coorti concorrenti
- studi osservazionali di prognosi.

La ricerca di letteratura ha identificato 1.428 *abstract*, da cui sono stati selezionati 58 studi individuali, sottoposti a verifica sul testo integrale. Di questi studi, 25 sono stati inclusi e 33 sono stati esclusi.

Premessa

Poiché l'obiettivo principale di questa linea guida è la valutazione dell'efficacia dei trattamenti, la metodologia adottata per la ricerca di letteratura ha previsto l'inclusione dei disegni di studio che meglio consentono la valutazione di questo aspetto, ma che sono meno informativi sul profilo di sicurezza e tollerabilità di un trattamento rispetto ad altri disegni di studio non inclusi (studi osservazionali, *case-report* e *case-series*). Pertanto, un limite degli studi su cui si basano le raccomandazioni di seguito riportate è

una ridotta capacità di accertare il profilo di tollerabilità degli interventi farmacologici. In assenza di ulteriori esplicite informazioni, il *panel* ha concordemente stabilito di considerare che i farmaci utilizzati nel trattamento dei bambini e degli adolescenti con disturbi dello spettro autistico mantengano almeno lo stesso profilo di tollerabilità ed esponano agli stessi effetti collaterali che presentano nella popolazione adulta. Una valutazione specifica del profilo di tollerabilità di questi farmaci nei bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico dovrebbe comunque essere eseguita.

Raccomandazione per la ricerca

Si raccomanda che, in futuro, anche gli studi condotti primariamente per valutare l'efficacia degli interventi farmacologici accertino con completezza anche il profilo di sicurezza e tollerabilità degli interventi, prevedendo misure di esito adeguate.

Antipsicotici

RISPERIDONE

Gli studi individuati per questa linea guida integrano e approfondiscono in maniera coerente i dati riportati nella linea guida SIGN¹ sull'efficacia e sulla tollerabilità del risperidone.

La letteratura scientifica attualmente a disposizione sul risperidone è limitata dal fatto che mancano pressoché totalmente dati di efficacia e tollerabilità nel lungo periodo: la maggioranza degli studi a disposizione riporta esclusivamente misure di esito nel breve termine (8-11 settimane).

Sintesi delle prove

Dai risultati di una revisione sistematica Cochrane² con metanalisi di elevata qualità metodologica, condotta includendo 2 RCT (n=180, età media 8 anni), il risperidone a bassi dosaggi (all'incirca fino a 2 mg/die in soggetti di peso ≤45 kg e fino a 3,5 mg/die in soggetti di peso superiore) è risultato più efficace del placebo nel breve termine (8 settimane) nel migliorare, in soggetti con disturbi dello spettro autistico (con o senza ritardo mentale), alcuni problemi comportamentali (misurati alla scala *aberrant behavior checklist*, ABC): l'irritabilità (*mean difference*, MD: -8,09; IC 95%: da -12,99 a -3,19), il ritiro sociale/letargia (MD: -3,00; IC 95%: da -5,03 a -0,97), l'iperattività (MD: -8,98; IC 95%: da -12,01 a -5,94), la stereotipia (MD: -1,71; IC 95%: da -2,97 a -0,45). Tra gli *outcome* secondari si segnala una maggiore efficacia del risperidone nell'ottenere un miglioramento clinico globale maggiore (misurato alla scala *Clinical global impressions*, CGI; *risk ratio*, RR: 4,83, IC 95%: 2,21-10,59). Gli effetti sono stati confermati anche a 16 mesi, ma non dopo l'interruzione del trattamento, in un RCT³ (n=38).

I risultati prodotti da uno⁴ dei due RCT inclusi nella revisione sistematica indica-

no miglioramenti significativi ottenuti dal risperidone sulle crisi di rabbia (*tantrum*) e sull'aggressività, che tra gli *outcome* secondari sono quelli giudicati più rilevanti da parte dei genitori o degli adulti di riferimento.

L'efficacia del risperidone nel trattamento a breve termine (11 settimane) dell'aggressività e dei comportamenti problema è stata confermata anche in soggetti con disturbi dello spettro autistico e ritardo mentale, in un RCT⁵ (n=40): dosaggi inferiori (1 mg/die) di risperidone hanno dimostrato la stessa efficacia dei dosaggi superiori (2 mg/die), ma con un migliore profilo di tollerabilità.

Lo stesso RCT ha anche fornito dati sul possibile ruolo di età e livello di ritardo mentale nel predire la risposta terapeutica (i bambini risponderebbero meno degli adolescenti e i soggetti con ritardo lieve e gravissimo risponderebbero meglio dei soggetti con ritardo moderato e grave), mentre genere, presenza di disturbi dell'umore e concomitante assunzione di antiepilettici non sono risultati predittori della risposta. Tali risultati necessitano di conferma in studi futuri, perché ottenuti su un campione eterogeneo per età (da 6 a 65 anni) e per distribuzione del livello di ritardo mentale.

Infine sono a disposizione dati sull'effetto del trattamento con risperidone a breve termine (8 settimane) sulle *performance* cognitive di un sottogruppo (n=38, età media circa 10 anni) di pazienti con minore gravità dei comportamenti problema e migliori prestazioni cognitive rispetto al campione iniziale⁶ (n=101). Il sottogruppo in esame presenta lieve ritardo di sviluppo mentale e prestazioni cognitive sufficienti a consentire l'esecuzione di test cognitivi. Dai dati ottenuti, il risperidone non è risultato associato al declino delle funzioni cognitive, e nel gruppo trattato con risperidone si è evidenziato un miglioramento delle prestazioni ai test di *span* attentivo e di memoria verbale nel medio termine⁷.

Per quanto riguarda la tollerabilità, gli studi riportano in modo concorde un aumento ponderale associato al trattamento con risperidone: nel breve termine una revisione sistematica² con metanalisi rileva un incremento ponderale di 1,7 kg superiore al placebo (incremento medio: rispettivamente 2,7 kg e 1 kg; MD: 1,78; IC 95%: 1,15-2,41); nel lungo termine un singolo RCT⁵ riporta un incremento ponderale di circa 8 kg in 11 mesi tra i soggetti che ricevono risperidone. Al momento non è stata individuata alcuna specifica variabile predittiva di un maggiore rischio di aumento di peso⁶ durante il trattamento con risperidone.

Il risperidone è associato nel breve termine alla comparsa di sedazione in soggetti con e senza ritardo mentale già a bassi dosaggi, con un effetto dose-dipendente: nel gruppo con ritardo mentale la dose media è 2 mg/die (1 RCT, n=40)⁵, mentre nel gruppo senza ritardo mentale la dose media è 0,04 mg/kg/die (1 RCT, n=80)⁸. Un singolo RCT⁵ riporta anche l'associazione con disturbi gastrointestinali (nausea e malessere addominale).

Due studi riportano un aumento del dosaggio di prolattina associato al trattamento con risperidone. Dai risultati del primo studio (RCT, n=38)⁹ il risperidone (a dosaggi compresi tra 2 mg/die per soggetti di peso corporeo ≤ 45 kg e 3,5 mg/die per soggetti di peso corporeo > 45 kg) determina un incremento della concentrazione di prolattina sia nel breve sia nel medio termine (a 8 settimane, PRL: $39,1 \pm 15,6$ ng/ml; a 6 mesi,

PRL: $32,4 \pm 17,8$ ng/ml), ma nel medio termine la concentrazione, pur mantenendosi significativamente più elevata rispetto al placebo, risulta significativamente diminuita rispetto alla misurazione nel breve termine. Tale aumento non è risultato associato alla comparsa di manifestazioni cliniche (ginecomastia, galattorrea, alterazioni del ciclo mestruale) ed è indipendente dagli alleli DRD2 (che non modificano né i livelli basali di prolattina né gli incrementi dovuti al risperidone).

Un secondo studio⁵ (RCT, n=10) conferma i dati sull'aumento della prolattina nella fase acuta (10 settimane), che continua nella fase di mantenimento (24 settimane). La concentrazione di PRL al *baseline* è $13,2 \pm 8,6$ ng/ml, nella fase acuta è $31,0 \pm 11,6$ ng/ml e nella fase di mantenimento è $37,9 \pm 10,4$. Non sono disponibili dati che chiariscano se anche nei bambini e negli adolescenti il genere determini una differenza del rischio di incremento della prolattina, come avviene nella popolazione adulta, in cui le donne sono esposte a un maggiore rischio rispetto agli uomini.

Non sono state rilevate alterazioni degli enzimi epatici, della glicemia e del profilo lipidico⁵, né la comparsa di effetti extrapiramidali⁸.

Risperidone vs aloperidolo

Nella linea guida SIGN¹ non sono riportati studi che confrontano il risperidone con un comparatore attivo: gli unici dati disponibili riguardano il confronto tra risperidone e placebo.

Questa linea guida ha individuato un piccolo RCT¹⁰ (n=30) che suggerisce una pari efficacia del risperidone e dell'aloiperidolo nel migliorare il quadro clinico generale nel medio termine, ma un migliore profilo di tollerabilità a favore del risperidone.

L'aloiperidolo è associato all'innalzamento dell'enzima epatico ALT e aumenta il rischio di sintomi extrapiramidali; entrambi i farmaci espongono a un maggior rischio di incremento ponderale e di aumento dei livelli di prolattina.

I dati non sono sufficienti a formulare raccomandazioni per la clinica, ma sollevano la questione, inerente alla ricerca, dell'importanza di effettuare sperimentazioni sui farmaci utilizzando anche comparatori attivi (non solo cioè a confronto con il placebo).

Nel paragrafo *Analisi delle prove*, a pagina 80, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Risperidone in bambini minori di 6 anni

Nella linea guida SIGN¹ non sono riportati studi che indagano l'efficacia del risperidone in bambini di età inferiore ai 6 anni.

Per questa linea guida è stato individuato un piccolo RCT¹¹ che non fornisce dati di prova di qualità sufficiente per formulare raccomandazioni sull'utilizzo del risperidone nella popolazione di questa fascia di età, ma che conferma anche in questo sottogruppo di pazienti un maggior rischio di iperprolattinemia e di incremento ponderale associati al risperidone.

Nel paragrafo *Analisi delle prove*, a pagina 80, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Risperidone in associazione con pentossifillina e risperidone in associazione con piracetam

Nella linea guida SIGN¹ non sono riportati studi sul risperidone in associazione con altri farmaci. Per questa linea guida sono stati individuati 2 RCT^{12,13} di qualità non sufficiente per formulare raccomandazioni (campione troppo ristretto e follow up troppo breve), che suggeriscono un possibile effetto migliorativo della pentossifillina in aggiunta al risperidone e del piracetam in aggiunta al risperidone nel trattamento dei sintomi gravemente disturbanti in bambini con disturbi dello spettro autistico.

Un membro del *panel* ha segnalato un ulteriore RCT¹⁴ sull'efficacia nel breve termine (8 settimane) del risperidone in associazione con topiramato su 40 bambini (*range* 4-12 anni) con disturbi dello spettro autistico, da cui risulta che questa associazione farmacologica produce un miglioramento maggiore sui sintomi comportamentali (scala ABC-C, sottoscale per irritabilità, comportamenti stereotipati e iperattività/non *compliance*) rispetto al risperidone in monoterapia. Questi risultati necessitano di un'ulteriore conferma da parte di studi futuri condotti su un campione più numeroso.

Nel paragrafo *Analisi delle prove*, a pagina 80, sono riportati nel dettaglio i risultati di questi studi.

Risperidone e parent training

Da uno studio randomizzato¹⁵, condotto su un campione molto ampio, risulta che il trattamento con risperidone in aggiunta a *parent training* è più efficace rispetto a dosaggi maggiori di risperidone in monoterapia nell'ottenere miglioramenti sui comportamenti disadattativi in bambini con disturbi dello spettro autistico.

L'RCT è condotto su un campione di 124 bambini di età compresa tra 8 e 13 anni, con disturbi dello spettro autistico e un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di frequenti crisi di rabbia (*tantrum*), comportamenti aggressivi e autolesionistici. Lo studio confronta l'efficacia nel medio termine (24 settimane) del risperidone (dose compresa tra 0,5 e 3,5 mg/die in base al peso corporeo) in aggiunta a *parent training* (11 sessioni totali somministrate ai genitori) con quella del risperidone in monoterapia agli stessi dosaggi sui gravi comportamenti disadattativi (*outcome* primario). L'*outcome* è misurato alla *Home situations questionnaire* (HSQ), una scala di 20 *item* compilata dai genitori, che misura i comportamenti non collaborativi del bambino nelle situazioni quotidiane: un punteggio maggiore indica peggiori capacità collaborative.

L'intervento di *parent training* consiste in una formazione a tecniche comportamentali che il genitore utilizzerà con il proprio figlio. La formazione è strutturata secondo un programma prestabilito ed è erogata individualmente da terapisti esperti ai genitori dei bambini con disturbi dello spettro autistico. Nei casi in cui il risperidone risulta inefficace, viene sostituito con aripirazolo.

I risultati riportano un miglioramento significativamente maggiore (ES(d): 0,34; p=0,006) nel gruppo che ha ricevuto l'intervento sperimentale per quanto riguarda l'*outcome* primario, cioè le capacità adattative nel contesto quotidiano. Il punteggio HSQ nel gruppo sperimentale si riduce da 4,31±1,67 al *baseline* a 1,23±1,36 al follow up di 24 settimane, mentre nel gruppo di confronto passa da 4,16±1,47 a 1,68±1,36.

Inoltre nel gruppo sperimentale la dose media di risperidone somministrata ai bambini è significativamente minore ($p=0,04$) rispetto a quella somministrata al gruppo di confronto (1,98 mg/die – 0,066 mg/kg vs 2,26 mg/die – 0,071 mg/kg). In conclusione il trattamento combinato di farmacoterapia e *parent training* ottiene risultati migliori a dosaggi inferiori di farmaco rispetto alla sola farmacoterapia.

Analisi delle prove

Risperidone vs aloperidolo

Lo studio individuato¹⁰ è condotto su una popolazione di 30 soggetti con disturbo autistico (diagnosi formulata da due psichiatri secondo i criteri DSM IV) di età compresa tra 8 e 18 anni, per i quali non sono riportati dati sul livello intellettivo.

I risultati indicano che nel breve termine (10 settimane) non ci sono differenze tra risperidone (circa 2,5 mg/die) e aloperidolo (circa 2,5 mg/die), né negli *outcome* primari di efficacia sul quadro clinico generale (misurati alle scale *Ritvo-Freeman real life rating scale*, RF-RLRS; *Clinical global impressions-severity*, CGI-S e *Clinical global impressions-improvement*, CGI-I; i miglioramenti nel gruppo del risperidone sono presenti solo alla scala Turgay DSM-IV PDD *rating scale*) né nell'incidenza di effetti collaterali, eccetto che per un aumento dell'enzima epatico ALT (maggiore per l'alooperidolo) e un aumento della PRL (maggiore per il risperidone). Nel breve termine non è rilevata la comparsa di sintomi extrapiramidali.

Il profilo di efficacia dei due farmaci a confronto non si modifica nel medio termine (22 settimane), ma si segnala la comparsa di sintomi extrapiramidali in associazione al trattamento con aloperidolo (per i quali è stato necessario introdurre un trattamento specifico con anticolinergici).

Sia l'alooperidolo sia il risperidone sono associati a un maggiore rischio di incremento ponderale e aumento dei dosaggi di prolattina rispetto ai livelli basali.

Risperidone in bambini minori di 6 anni

L'RCT individuato¹¹ è condotto su una popolazione molto ridotta ($n=24$) di bambini di età compresa tra 2,5 e 6 anni con disturbi dello spettro autistico (diagnosi clinica posta secondo criteri DSM IV), e valuta l'efficacia del risperidone (dose compresa tra 0,5 e 1,5 mg/die) nel medio termine (6 mesi). I soggetti ricevono in concomitanza il trattamento ABA.

Non emergono differenze di efficacia tra risperidone e placebo. Dal punto di vista della tollerabilità, il risperidone è associato a incremento ponderale (circa 2 kg in più rispetto al gruppo trattato con placebo) e a iperprolattinemia. Il risperidone non si associa a modifiche dell'ECG né all'insorgenza di distonie e discinesie.

Lo studio presenta, oltre alla scarsa numerosità del campione, un grave limite metodologico dovuto al fatto che i due gruppi a confronto sono molto eterogenei per quanto riguarda le caratteristiche al *baseline*.

Risperidone in associazione con pentossifillina

Un singolo RCT¹², condotto su un campione ridotto ($n=40$) di bambini di 8 anni

di età (4-12 anni) con autismo (diagnosi confermata da un neuropsichiatra infantile in base all'osservazione del comportamento e a un'intervista semi strutturata con il genitore, al punteggio ≥ 6 nei criteri DSM IV e al giudizio clinico) e sintomatologia gravemente disturbante, valuta l'efficacia a 10 settimane della pentossifillina (600 mg/die) in aggiunta al risperidone (2 mg/die per 10-40 kg di peso; 3 mg/die per peso >40 kg) rispetto al solo risperidone.

Dai risultati emerge che la pentossifillina in aggiunta al risperidone produce maggiori miglioramenti a tutte le sottoscale della *Aberrant behavior checklist-community*, ABC-C rispetto al risperidone in monoterapia.

Il profilo di tollerabilità è analogo per i due trattamenti, entrambi associati a rischio elevato di sintomi extrapiramidali (riportati nel 35% del campione).

Risperidone in associazione con piracetam

Un singolo RCT¹³, condotto su un campione ridotto (n=40) di bambini di 7 anni (3-11 anni) con autismo (diagnosi confermata da un neuropsichiatra infantile in base all'osservazione del comportamento e a un'intervista semi strutturata con il genitore, al punteggio ≥ 6 nei criteri DSM IV e al giudizio clinico) e sintomatologia gravemente disturbante, valuta l'efficacia a 10 settimane del piracetam (800 mg/die) in aggiunta al risperidone (2 mg/die per 10-40 kg di peso; 3 mg/die per peso >40 kg) rispetto al solo risperidone.

Dai risultati emerge che il piracetam in aggiunta al risperidone produce maggiori miglioramenti alla scala ABC-C rispetto al risperidone in monoterapia.

Il profilo di tollerabilità è analogo per i due trattamenti, entrambi associati a rischio elevato di sintomi extrapiramidali (riportati nel 35% del campione).

Raccomandazioni

Prove scientifiche ottenute da vari studi di elevata qualità supportano l'utilizzo del risperidone nel trattamento a breve termine di problemi comportamentali quali irritabilità, ritiro sociale, iperattività e comportamenti stereotipati in bambini con disturbi dello spettro autistico.

Nei soggetti (bambini e adolescenti) che assumono risperidone il peso dovrebbe essere regolarmente monitorato.

I pazienti che assumono risperidone e/o i loro familiari (a seconda dell'età del paziente) dovrebbero ricevere informazioni complete e chiare sui possibili effetti collaterali associati al trattamento e sul fatto che non sono disponibili al momento dati sull'efficacia e sulla sicurezza/tollerabilità del risperidone nel lungo termine. Le informazioni sugli effetti collaterali associati al risperidone devono riguardare sia gli effetti collaterali descritti nella popolazione di bambini e adolescenti (incremento della prolattina, incremento ponderale, sedazione) sia quelli descritti nella popolazione adulta, anche se non ancora rilevati nei bambini e negli adolescenti.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005040.
3. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1361-9.
4. McDougle CJ, Scahill L et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1142-8.
5. Hellings JA, Zarcone JR et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2006;36(3):401-11.
6. Aman MG, Arnold LE et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(6):869-84.
7. Aman MG, Hollway JA et al. Cognitive effects of risperidone in children with autism and irritable behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(3):227-36.
8. Shea S, Turgay A 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.
9. Anderson GM, Scahill L et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):545-50.
10. Miral S, Gencer O et al. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(1):1-8.
11. Luby J, Mrakotsky C et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):575-87.
12. Akhondzadeh S, Fallah J et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(1):32-6.
13. Akhondzadeh S, Tajdar H 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.
14. Rezaei V, Mohammadi MR et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1269-72.
15. Aman MG, McDougle CJ et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(12):1143-54.

ARIPIPRAZOLO

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ ha individuato solamente studi a disegno osservazione sull'aripirazolo, per cui non sono state formulate raccomandazioni sull'uso di questo farmaco.

La ricerca condotta per questa linea guida ha individuato 2 RCT^{2,3}, condotti su campioni numerosi (rispettivamente n=218, n=98), che forniscono in modo concorde dati a supporto dell'efficacia a breve termine (8 settimane) dell'aripirazolo a dosaggio fisso² e flessibile³ nel migliorare i sintomi di grave irritabilità (*outcome* primario, misurato dal *caregiver* alla sottoscala *ABC-Irritability*) in bambini e adolescenti (età media circa 10 anni; *range* tra 6 e 17 anni), con disturbo autistico e concomitante quadro caratterizzato dalla presenza di irritabilità, agitazione o comportamenti autolesionistici.

Dai dati sulle misure di esito secondarie risulta che l'aripirazolo, sia a dosi fisse² sia a dosi variabili³, produce miglioramenti del quadro clinico complessivo, della stereotipia

e dell'iperattività (misurati attraverso la scala CGI-S e le sottoscale ABC-*Stereotypy* e *Hyperactivity*); non è stato rilevato invece alcun miglioramento prodotto dall'aripirazolo sulla letargia e sul ritiro sociale (misurati attraverso la sottoscala ABC-*Lethargy/Social withdrawal*).

Poiché questi risultati sull'efficacia sono stati ottenuti nello studio sull'aripirazolo a dosi fisse² in modo equivalente ai diversi dosaggi di 5, 10 e 15 mg/die, dai dati a disposizione risulta preferibile utilizzare il farmaco al dosaggio minimo efficace (5 mg/die).

In entrambi gli studi, l'aripirazolo risulta associato a un maggiore rischio di sedazione, scialorrea, vomito, sintomi extrapiramidali (tra i più frequenti il tremore) e incremento ponderale superiore al 7% del proprio peso corporeo. L'aripirazolo non è risultato associato all'iperprolattinemia.

Entrambi gli studi, finanziati dall'industria farmaceutica, presentano un'elevata validità interna, essendo stati condotti su popolazioni numerose e secondo una metodologia corretta. La validità esterna, ossia la generalizzabilità dei risultati, appare invece limitata per vari motivi: la brevità del follow up; l'esclusione dal campione di soggetti considerati resistenti ai neurolettici; l'utilizzo come misura di esito primaria di un confronto fra punteggi medi anziché di una definizione di *responder* (minima variazione di punteggio clinicamente significativa), per cui è più difficile attribuire un significato clinico ai miglioramenti rilevati; una fase di screening della durata di 7 settimane che precede l'ingresso negli studi, che espone al rischio di aver selezionato i soggetti più aderenti al trattamento.

Analisi delle prove

Il primo RCT individuato², condotto su un campione ampio (n=218), indaga l'efficacia a breve termine (8 settimane) dell'aripirazolo nel trattamento dell'irritabilità associata a disturbo autistico. Dai dati risulta che l'aripirazolo a dosaggi di 5 mg/die, 10 mg/die o 15 mg/die, a confronto con il placebo, è efficace nel ridurre i sintomi di grave irritabilità misurati dal *caregiver* nei soggetti con disturbi dello spettro autistico di gravità almeno moderata (diagnosi formulata secondo i criteri DSM IV e accertata con *Autism diagnostic interview revised*, ADI-R) e irritabilità, agitazione o comportamenti autolesionistici. Per l'*outcome* primario (ABC-*Irritability*, media all'*endpoint*) i risultati sono:

- per l'aripirazolo a 5 mg/die: -12,4; p=0,032
- per l'aripirazolo a 10 mg/die: -13,2; p=0,008
- per l'aripirazolo a 15 mg/die: -14,4; p=0,001
- per il placebo: -8,4.

Per quanto riguarda la differenza media alla scala ABC-*Irritability* fra i trattamenti a diverse dosi di aripirazolo e il placebo i risultati sono:

- per l'aripirazolo a 5 mg/die: -4,0; IC 95%: da -7,7 a -0,4
- per l'aripirazolo a 10 mg/die: -4,8; IC 95%: da - 8,4 a -1,3
- per l'aripirazolo a 15 mg/die: -6,0; IC 95%: -9,6 a -2,3.

Agli *outcome* secondari l'aripirazolo risulta efficace nell'ottenere un miglioramento del quadro clinico complessivo misurato con la scala CGI-I e un miglioramento della stereotipia e dell'iperattività (scala ABC, sottoscale *Stereotypy* e *Hyperactivity*).

Solo l'aripirazolo a 5 mg/die ottiene una risposta al trattamento significativamente maggiore rispetto al placebo (55,8% vs 34,7%; $p=0,034$), intendendo con risposta una riduzione $\geq 25\%$ del punteggio all'ABI-*Irritability* rispetto al *baseline* e un punteggio alla scala CGI-I ≤ 2 . L'aripirazolo a 15 mg/die, a confronto con il placebo, risulta efficace nel migliorare l'inappropriatezza del linguaggio (scala ABC, sottoscala *Inappropriate speech*), le compulsioni (scala *Children's Yale Brown obsessive compulsive scale*, CY-BOCS) e la qualità di vita misurata attraverso due diversi strumenti di valutazione (*Pediatric quality of life inventory*, PedsQL e *Caregiver strain questionnaire*, CGSQ). Non è stato rilevato alcun miglioramento prodotto dall'aripirazolo sulla letargia e sul ritiro sociale (ABC sottoscala *Lethargy/Social withdrawal*).

Per quanto riguarda la tollerabilità, gli effetti avversi più frequentemente associati all'aripirazolo sono la sedazione, il tremore e la sonnolenza; quelli meno tollerabili (cioè che più frequentemente hanno condotto all'abbandono dello studio) sono la sedazione, la scialorrea e il tremore. L'assunzione di aripirazolo è associata a un rischio aumentato sia di insorgenza di sintomi extrapiramidali (i più comuni sono tremore e disturbi extrapiramidali), sia di incremento ponderale superiore al 7% del proprio peso corporeo. Non sono stati registrati casi di crisi epilettiche, né decessi e non è stata rilevata alcuna differenza nella concentrazione di prolattina sierica.

Anche il secondo studio³ individuato, condotto su un campione di 98 soggetti, indaga l'efficacia a breve termine (8 settimane) dell'aripirazolo nel trattamento dell'irritabilità associata a disturbo autistico (diagnosi formulata secondo i criteri DSM IV e accertata con *Autism diagnostic interview revised*, ADI-R). La differenza rispetto al primo studio² è che in questo caso ci sono solo due gruppi a confronto: il gruppo sperimentale, che riceve aripirazolo a dosaggi flessibili e il gruppo di controllo che riceve il placebo. Il gruppo sperimentale riceve inizialmente un dosaggio di 2 mg/die, poi incrementato secondo il giudizio clinico alla dose successiva (5, 10 o 15 mg/die). Nessun incremento di dosaggio è consentito oltre la sesta settimana di studio; sono invece sempre consentite riduzioni del dosaggio per motivi di tollerabilità, anche se idealmente il dosaggio dovrebbe rimanere invariato durante le ultime 2 settimane dello studio. Durante l'ultima settimana di sperimentazione la distribuzione del dosaggio tra i partecipanti ($n=39$) è la seguente: 2 mg/die, $n=2$ (5%); 5 mg/die, $n=13$ (33%); 10 mg/die, $n=16$ (41%); 15 mg/die, $n=8$ (21%).

I risultati riportano un'efficacia dell'aripirazolo nel migliorare i sintomi di grave irritabilità (*outcome* primario misurato dal *caregiver* alla sottoscala *Irritability* della scala ABC; *effect size*: 0,85). Confermando i risultati prodotti dall'altro studio², agli *outcome* secondari l'aripirazolo risulta efficace nell'ottenere un miglioramento del quadro clinico complessivo misurato con la scala CGI-I, della stereotipia, dell'iperattività e del linguaggio inappropriato (scala ABC, sottoscale *Stereotypy*, *Hyperactivity* e *Inappropriate speech*) e delle compulsioni (scala CY-BOCS).

Inoltre i risultati riportano che l'aripirazolo a dosi variabili ottiene una maggiore risposta clinica al trattamento (definita come riduzione $\geq 25\%$ del punteggio all'ABI-I rispetto al *baseline* e un punteggio alla scala CGI-I ≤ 2) e produce un miglioramento significativo della qualità di vita (misurata al *Pediatric quality of life inventory*, PedsQL).

Raccomandazioni

Dati preliminari prodotti da due RCT supportano l'efficacia a breve termine dell'aripirazolo nel migliorare i sintomi di grave irritabilità in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico e concomitante quadro caratterizzato dalla presenza di irritabilità, agitazione o comportamenti autolesionistici.

È necessario che i dati scientifici a disposizione sull'efficacia dell'aripirazolo vengano confermati da studi ulteriori che approfondiscano il profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco anche nel medio/lungo termine.

I pazienti e/o i loro familiari (a seconda dell'età del paziente) dovrebbero essere informati del fatto che in Italia l'utilizzo di aripirazolo è *off label*, poiché il farmaco non è approvato per il trattamento dei disturbi comportamentali associati a disturbi dello spettro autistico nella popolazione di bambini e adolescenti.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Marcus RN, Owen R 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.
3. Owen R, Sikich L et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124(6):1533-40.

OLANZAPINA

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ ha individuato solo studi a disegno osservazione sull'olanzapina, per cui non sono state formulate raccomandazioni sull'uso di questo farmaco.

La ricerca condotta per questa linea guida ha individuato 2 RCT, condotti su campioni numericamente molto limitati, in cui l'olanzapina è posta a confronto con il placebo² e con un comparatore attivo (aloperidolo)³.

I risultati prodotti dai due studi individuati sono insufficienti per formulare raccomandazioni sull'uso dell'olanzapina nel trattamento di soggetti con disturbi dello spettro autistico, poiché entrambi sono condotti su un campione numericamente molto ridotto e, in un caso, sono presenti gravi limiti metodologici.

Analisi delle prove

Il primo RCT² individuato, condotto su un campione di 11 soggetti con disturbo pervasivo dello sviluppo (diagnosi formulata da un neuropsichiatra secondo i criteri del DSM IV e confermata attraverso i criteri dell'ADI-R) e che presenta notevoli limitazioni metodologiche, suggerisce una maggiore efficacia nel breve termine dell'olanzapina a confronto con il placebo nell'ottenere in bambini e adolescenti (età media 9 anni, *range* 6-14 anni) un lieve miglioramento clinico globale, associato a un maggior rischio di incremento ponderale significativo ($\geq 7\%$ del proprio peso corporeo). I dati prodotti sono insufficienti a valutare l'efficacia dell'olanzapina, ma bastano a sollevare la questione della scarsa tollerabilità del farmaco, anche se mancano dati sugli effetti collaterali tipicamente osservati negli adulti, come le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e la variazione dei livelli di prolattina.

L'altro RCT³, condotto su un campione di 12 soggetti, confronta l'efficacia e la tollerabilità dell'olanzapina con quella dell'aloiperidolo nel trattamento a breve termine (6 settimane) di bambini di 8 anni con disturbo pervasivo dello sviluppo (diagnosi clinica posta da 2 neuropsichiatri infantili secondo i criteri DSM IV), marcata presenza di sintomi problema (2 bambini sono stati reclutati durante un ricovero) e ritardo mentale da moderato a grave. Il dosaggio medio dell'olanzapina è 8 mg/die, quello dell'aloiperidolo 1,5 mg/die.

I risultati dello studio indicano in entrambi i gruppi miglioramenti clinici significativi rispetto al *baseline* (misurati alle scale CGI e *Children's psychiatric rating scale*, CPRS), per cui non sono rilevate differenze di efficacia tra olanzapina e aloiperidolo.

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'olanzapina risulta associata a un incremento di peso di entità significativamente maggiore a quello rilevato nel gruppo trattato con l'aloiperidolo; entrambi i farmaci sono associati a sedazione (soprattutto nella fase iniziale del trattamento); per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali, solo in un soggetto trattato con aloiperidolo si è verificata una rigidità transitoria di modesta entità; per nessuno dei due farmaci sono riportate discinesie o modificazioni agli esami di laboratorio e all'ECG (non è rilevato un allungamento del QTc).

Il rischio di sviluppare sintomi extrapiramidali in associazione con l'olanzapina è controverso, in quanto è riportato come possibile effetto collaterale dose-dipendente dagli studi osservazionali inclusi in una revisione sistematica⁴, ma non è rilevato in questi due RCT.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Hollander E, Wasserman S et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):541-8.
3. Malone RP, Cater J et al. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;40(8):887-94.
4. Jensen PS, Buitelaar J et al. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(2):104-20.

ALOPERIDOLO

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ non ha individuato alcuno studio che indaga l'efficacia dell'alooperidolo in monoterapia.

La ricerca condotta per questa linea guida non ha individuato alcun RCT sull'alooperidolo, ma ha incluso una revisione sistematica², condotta secondo una metodologia di scarsa qualità (tale per cui si è preferito non riportarne integralmente i risultati per i farmaci per i quali erano disponibili singoli RCT o revisioni sistematiche di migliore qualità), che fornisce alcuni dati sull'alooperidolo. Questi dati non sono tuttavia sufficienti a formulare raccomandazioni cliniche per la scarsa qualità metodologica dello studio.

Dai risultati della revisione sistematica, ottenuti includendo studi clinici randomizzati e osservazionali condotti negli anni ottanta, emerge che l'alooperidolo nel breve periodo e a dosaggi ottimali è efficace nel migliorare i comportamenti disadattativi, senza che insorgano effetti collaterali di particolare rilievo. Inoltre, gli effetti collaterali insorgono nel breve periodo a dosaggi superiori rispetto alla dose ottimale (sedazione, irritabilità, distonie acute). Infine, nel lungo periodo (15 anni) l'alooperidolo a dosaggi medi di 1,75 mg/die aumenta il rischio di insorgenza di discinesie, prevalentemente a carico del distretto oro-facciale. Non sono disponibili dati di efficacia nel lungo periodo.

Analisi delle prove

La revisione sistematica² riporta che l'alooperidolo alla dose media di 1,1 mg/die, in bambini tra 2 e 7 anni con ritardo mentale associato a disturbi dello spettro autistico, migliora a 16 settimane i comportamenti disadattativi, senza essere associato a una maggiore insorgenza di effetti collaterali significativi rispetto al placebo; questi effetti compaiono invece al superamento della dose ottimale (dosaggio compreso tra 0,25 e 4 mg/die, a seconda degli studi inclusi nella revisione sistematica). Uno studio tra quelli inclusi riporta anche l'efficacia dell'alooperidolo nel determinare un miglioramento dell'iperattività, dell'irascibilità, delle stereotipie e delle relazioni sociali.

Gli effetti collaterali descritti al superamento del dosaggio ottimale sono sedazione, irritabilità, distonie acute. Gli effetti collaterali descritti nell'uso a lungo termine (15 anni) dell'alooperidolo a dosaggi medi di 1,75 mg/die sono discinesie, prevalentemente a carico del distretto oro-facciale, sviluppate da circa un terzo dei soggetti in trattamento.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harv Rev Psychiatry* 2008;16(2):97-112.

ALTRI ANTIPSIKOTICI

La linea guida SIGN¹ ha individuato solamente studi a disegno osservazione sulla quetiapina, per cui non sono state formulate raccomandazioni sull'uso di questo farmaco. Nessuno studio è stato identificato su clozapina e ziprasidone.

Sintesi delle prove

Concordemente con la linea guida SIGN, dalla ricerca di letteratura effettuata per questa linea guida emerge che su quetiapina, clozapina e ziprasidone sono a disposizione solo studi osservazionali, che producono dati non sufficienti alla formulazione di raccomandazioni cliniche^{2,3}.

Sono disponibili dati indiretti sugli effetti collaterali degli antipsicotici atipici: quelli associati più frequentemente all'uso di questi farmaci nel trattamento di disturbi psichiatrici in bambini e adolescenti (non soltanto in quelli con disturbi dello spettro autistico) sono la sedazione e l'incremento ponderale².

Analisi delle prove

Da una revisione sistematica³ condotta sugli antipsicotici atipici nel trattamento di bambini con disturbi dello spettro autistico (per la quale la ricerca di letteratura è aggiornata a febbraio 2007), risulta che per la quetiapina e il ziprasidone sono a disposizione solo studi osservazionali, non sufficienti a formulare raccomandazioni cliniche.

Da una revisione sistematica² condotta sugli antipsicotici atipici nel trattamento di bambini e adolescenti con disturbi pervasivi dello sviluppo (per la quale la ricerca di letteratura è aggiornata al 2006), emerge che non sono disponibili studi con disegno di coorte o randomizzato, della durata minima di 8 settimane e con un campione minimo di 20 soggetti, sulla quetiapina, sulla clozapina e sul ziprasidone.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Jensen PS, Buitelaar J et al. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(2):104-20.
3. Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):626-34.

Stimolanti del sistema nervoso centrale

METILFENIDATO

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida non ha individuato studi ulteriori sull'utilizzo del metilfenidato rispetto a quelli già inclusi nella linea guida SIGN¹.

Sono oggi a disposizione due pubblicazioni ulteriori^{2,3}, entrambe riferite a uno stu-

dio⁴ già incluso nella linea guida SIGN, che ne integrano i dati fornendo risultati per gli *outcome* secondari. Pertanto, non essendo stato incluso in questa linea guida alcun nuovo studio sul metilfenidato, i dati scientifici contenuti nel documento SIGN rimangono sostanzialmente immutati.

Per questo motivo il *panel* ha stabilito di adottare le raccomandazioni già formulate dal SIGN sull'utilizzo del metilfenidato, contestualizzandole alla normativa italiana che disciplina l'erogazione del farmaco.

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ riporta che i dati scientifici disponibili, derivati da un RCT⁴ condotto su un campione di 72 soggetti, supportano l'efficacia del metilfenidato nel ridurre l'iperattività in bambini dai 5 ai 14 anni con disturbi dello spettro autistico che presentano gravi sintomi di iperattività e/o impulsività presenti da almeno 6 mesi e insorti prima dei 7 anni (QI medio nel *range* del ritardo mentale). Gli effetti collaterali associati all'assunzione di metilfenidato, riportati nel medesimo studio, sono difficoltà ad addormentarsi, riduzione dell'appetito, irritabilità e scoppi emotivi. Lo studio rileva che il metilfenidato nei soggetti con disturbi dello spettro autistico e sintomi simil-ADHD (sindrome da deficit di attenzione e iperattività) ha un profilo di efficacia e tollerabilità meno favorevole rispetto al suo utilizzo nei soggetti con solo ADHD. Infatti nella popolazione con disturbi dello spettro autistico e sintomi simil-ADHD l'ampiezza dell'efficacia del trattamento a confronto con il placebo è minore e gli effetti collaterali sono più frequenti e gravi; quindi l'uso del metilfenidato in questa popolazione ha un rapporto rischi/benefici meno favorevole rispetto al suo utilizzo nella popolazione con solo ADHD.

Tale rilievo non è stato però confermato da uno studio ulteriore⁵, di tipo osservazionale e condotto in una clinica pediatrica specialistica, da cui è risultato che l'efficacia e la tollerabilità del metilfenidato non sono significativamente diverse nei bambini con sintomi simil-ADHD e disturbi dello spettro autistico a confronto con bambini con solo ADHD.

Infine, i risultati di due studi distinti^{4,6} sostengono l'opportunità di utilizzare una dose test per verificare la tolleranza al metilfenidato prima di avviare un trattamento.

Sulla base delle due pubblicazioni oggi disponibili^{2,3}, che integrano i dati dello studio principale⁴ incluso nella linea guida SIGN, è possibile aggiungere che il metilfenidato a confronto con il placebo risulta efficace nel ridurre oltre all'iperattività anche l'impulsività, ma non nel migliorare le stereotipie e i comportamenti ripetitivi³. Analisi condotte su un sottogruppo del campione forniscono prove che suggeriscono un miglioramento delle *performance* sociale/comunicativa legato all'uso di metilfenidato; tuttavia questi risultati non sono sufficienti a costituire una prova di efficacia². Dai dati a disposizione è dunque possibile avanzare l'ipotesi che il metilfenidato possa determinare un miglioramento dell'iperattività, dell'impulsività e della *performance* sociale/comunicativa. Tali ipotesi necessitano di conferme da ulteriori studi futuri.

In Italia la regolamentazione vigente, definita dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), prevede che l'impiego del metilfenidato sia esclusivamente rivolto a pazienti

affetti da ADHD, per cui la prescrizione è vincolata, in associazione alla terapia psico-comportamentale, a una diagnosi differenziale e a un piano terapeutico definiti da centri di riferimento di neuropsichiatria infantile appositamente individuati dalle Regioni.

Metilfenidato in bambini minori di 6 anni

Nella linea guida SIGN non sono riportati studi che indagano l'efficacia del metilfenidato in popolazioni di bambini di età inferiore ai 6 anni.

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida ha individuato un piccolo RCT⁷ che non fornisce dati sufficienti per formulare raccomandazioni sull'utilizzo di metilfenidato anche nel sottogruppo di soggetti in età prescolare, essendo condotto su campione molto limitato e per una durata molto breve del trattamento.

Lo studio suggerisce l'efficacia del metilfenidato nel migliorare i sintomi ADHD nella popolazione con disturbi dello spettro autistico in età prescolare (3-5 anni), un dato che necessita di verifica in studi ulteriori. Lo studio conferma anche il maggiore rischio di sviluppare effetti collaterali quali aumento dei comportamenti stereotipati, fastidio gastrico, difficoltà nel sonno e labilità emotive, analogamente a quanto già rilevato nei bambini di età superiore ai 6 anni.

Nel paragrafo seguente, *Analisi delle prove*, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Analisi delle prove

Lo studio RCT *crossover*⁷, condotto su un campione di 12 soggetti, valuta efficacia e tollerabilità del metilfenidato a breve termine (2 settimane) sui sintomi ADHD in bambini di età prescolare (età media 4,8 anni, *range* 3,0-5,9) con disturbi dello spettro autistico (diagnosi posta secondo i criteri DSM-IV e confermata attraverso le scale ADI-R e ADOS); il 93% del campione ha un ritardo del linguaggio.

La presenza di sintomi ADHD è definita dalla persistenza da almeno 6 mesi di sintomi invalidanti di iperattività e di impulsività in contesti multipli (codificati in modo standardizzato su scale valutate da genitori, clinici e insegnanti).

I risultati ottenuti mostrano che il metilfenidato al dosaggio medio di 14,46 mg/die, deviazione standard (DS) 4,62 (ossia dosaggio medio: 0,80mg/kg/die; DS: 0,30) risulta più efficace del placebo nel migliorare a breve termine i sintomi di ADHD, secondo la valutazione effettuata dai genitori attraverso la sottoscala ADHD-DSM IV del *Conners' parent rating scale-revised* (CPRS-R-DSM-IV-ADHD) che rappresenta l'*outcome* primario (*mean difference*, MD: 8,92; p=0,005; Cohen d=0,97).

Per quanto riguarda gli *outcome* secondari (misurazioni effettuate dai clinici), il metilfenidato è risultato superiore al placebo nel migliorare il quadro generale sia alla scala CGI-*Global improvement score-clinician* (media all'*endpoint* per il placebo: 3,00; DS: 1,04; per il metilfenidato: 1,75; DS: 1,14; MD: 1,25; p=0,02), sia alla scala *Children's global assessment scale*, CGAS (media all'*endpoint* per il placebo: 49,50; DS: 5,0; per il metilfenidato: 54,33; DS: 6,85; MD: 4,83; p=0,03); tali risultati non sono però confermati alla scala CGI-*Severity* (p=0,07).

Per quanto riguarda la tollerabilità, i soggetti trattati con metilfenidato hanno un maggiore rischio di effetti collaterali (aumento dei comportamenti stereotipati, fastidio gastrico, difficoltà nel sonno, labilità emotive); in un caso il trattamento con metilfenidato è stato interrotto a seguito dell'insorgenza di disforia, pianto e lamentosità.

Raccomandazioni

Il metilfenidato può essere preso in considerazione per il trattamento dell'iperattività in bambini o adolescenti fino ai 14 anni con disturbi dello spettro autistico; il trattamento deve essere prescritto da un centro specialistico e deve essere dedicata una particolare attenzione all'accertamento diagnostico.

Prima di una somministrazione protratta, la tollerabilità del metilfenidato nei bambini dovrebbe essere verificata attraverso una dose test.

Gli effetti collaterali dovrebbero essere attentamente monitorati.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Jahromi LB, Kasari CL et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord* 2009;39(3):395-404.
3. Posey DJ, Aman MG et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):538-44.
4. 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.
5. Santosh PJ, Baird G et al. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 2006;32(5):575-83.
6. Di Martino A, Melis G et al. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):207-18.
7. Ghuman JK, Aman MG 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.

ATOMOXETINA

Sintesi delle prove

Nella linea guida SIGN¹ non sono riportati studi che indagano l'efficacia di altri farmaci psicostimolanti oltre il metilfenidato in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico.

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida ha individuato un solo RCT², condotto su un campione numericamente molto ridotto, che suggerisce che l'atomoxetina ha un'efficacia a breve termine maggiore del placebo nel trattare i sintomi del versante iperattività/impulsività in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro

tro autistico e compresenti sintomi simil-ADHD (sindrome da deficit di attenzione e iperattività).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i risultati dello studio indicano un maggiore rischio, associato all'assunzione del farmaco, di sviluppare disturbi del tratto gastrointestinale superiore, affaticabilità e palpitazioni.

In conclusione, i dati scientifici a disposizione sono troppo scarsi per supportare raccomandazioni cliniche sull'utilizzo dell'atomoxetina.

Analisi delle prove

L'RCT *crossover* individuato², condotto su un campione di 16 soggetti, fornisce dati sull'efficacia dell'atomoxetina a dosaggi medi di 44,2 mg/die (entro un massimo di 1,4 mg/kg/die e comunque non oltre 100 mg/die) nel trattamento a breve termine (6 settimane) di bambini e adolescenti (età media circa 9 anni, *range* 5-15 anni) con disturbi dello spettro autistico (diagnosi formulata dal neuropsichiatra infantile secondo i criteri del DSM IV e confermata con ADI-R) e concomitante sintomatologia simil-ADHD. Non sono disponibili informazioni sul QI del campione al *baseline*, ma circa il 50% dei soggetti frequenta scuole regolari (cioè non usufruisce di insegnanti di sostegno a tempo pieno).

L'atomoxetina risulta significativamente più efficace del placebo nel migliorare il punteggio alla sottoscala ABC-iperattività valutata dai genitori (misura di esito primaria), ma la differenza di efficacia non è elevata (media all'*endpoint* per l'atomoxetina: 19,3; DS: 13,4; per il placebo: 22,4; DS: 12,9; *effect size* d: 0,9; p=0,04). Questo effetto risulta indipendente dalla diagnosi (sindrome di Asperger; disturbo autistico; disturbo pervasivo dello sviluppo), dalla gravità del disturbo al *baseline* (misurata con le scale ABC-iperattività e CGI-*severity*) e dall'assunzione concomitante di farmaci psicotropi.

Le misure di esito secondarie in cui l'atomoxetina risulta essere superiore al placebo nell'ottenere un miglioramento sono:

- la sottoscala ABC-letargia/ritiro sociale (*effect size* d: 1,18; p=0,01), l'unica altra sottoscala dell'ABC oltre a quella iperattività in cui l'atomoxetina ottiene un miglioramento maggiore rispetto al placebo
- i sintomi del versante iperattività/impulsività misurati dai genitori secondo i criteri del DSM IV (d: 1,27; p=0,005).

Non si osservano differenze di efficacia tra l'atomoxetina e il placebo per quanto riguarda i sintomi del versante disattenzione misurati dai genitori secondo i criteri del DSM IV, le *performance* cognitive e i comportamenti ripetitivi.

Si segnala che il tasso di risposta all'atomoxetina ottenuto nei soggetti con disturbi dello spettro autistico e sintomi simil-ADHD è inferiore a quello ottenuto nei soggetti con ADHD e normale sviluppo.

Gli autori conducono anche un'analisi dei risultati confrontando i due gruppi al termine della prima fase di trattamento, prima del *crossover*: l'efficacia dell'atomoxetina sul placebo rimane confermata solo sui sintomi del versante iperattività/impulsività misurati dai genitori secondo i criteri del DSM IV (d: 1,15; p=0,036).

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Arnold LE, Aman MG 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.

Naltrexone

La ricerca di letteratura condotta per questa linea guida non ha individuato alcuno studio sul naltrexone, pertanto il *panel* ha stabilito di adottare i dati scientifici contenuti nella linea guida SIGN¹, che rimangono immutati.

Secondo quanto stabilito dal SIGN, tutti gli studi disponibili²⁻⁵ sul naltrexone in popolazioni di bambini di età inferiore agli 8 anni non hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel migliorare i sintomi dei disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5):587-93.
3. Kolmen BK, Feldman HM et al. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(11):1570-8.
4. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK et al. Brief report: six months continuation treatment in naltrexone-responsive children with autism: an open-label case-control design. *J Autism Dev Disord* 1999;29(2):167-9.
5. Williams PG, Allard A et al. Brief report: case reports on naltrexone use in children with autism: controlled observations regarding benefits and practical issues of medication management. *J Autism Dev Disord* 2001;31(1):103-8.

Secretina

Sintesi delle prove

I risultati di una revisione sistematica¹ e di un RCT² di scarsa numerosità (n=15) confermano in modo concorde la non efficacia della secretina a confronto con il placebo nel migliorare i sintomi dei disturbi dello spettro autistico.

Questi dati scientifici confermano quanto già sostenuto nel documento SIGN³, ossia che la secretina (umana o suina), somministrata in dose singola o multipla per una durata di trattamento fino a 6 mesi, non migliora i sintomi dei disturbi dello spettro autistico e che non è stato identificato alcun sottogruppo di bambini in cui siano stati individuati in modo univoco i benefici del trattamento⁴⁻¹³.

Raccomandazione

L'utilizzo della secretina non è raccomandato nel trattamento di bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Sturmey P. Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. *Res Dev Disabil* 2005;26(1):87-97.
2. Ratliff-Schaub K, Carey T et al. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 2005;9(3):256-65.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
4. Coniglio SJ, Lewis JD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *J Pediatr* 2001; 138(5):649-55.
5. Corbett B, Khan K et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(6):327-31.
6. Dunn-Geier J, Ho HH et al. Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(12):796-802.
7. Molloy CA, Manning-Courtney P et al. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *J Autism Dev Disord* 2002;32(6):545-51.
8. Owley T, McMahon W et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(11):1293-9.
9. Roberts W, Weaver L et al. Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2001;107(5):E71.
10. Sandler AD, Sutton KA et al. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999;341(24):1801-6.
11. Sponheim E, Oftedal G, Helverschou SB. Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatr* 2002;91(5):540-5.
12. Unis AS, Munson JA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(11):1315-21.
13. Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003495.

Antidepressivi

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Sintesi delle prove

È disponibile una revisione sistematica Cochrane¹, inclusa a seguito della segnalazione da parte di un membro del *panel*, che indaga l'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) a confronto con il placebo nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico. La revisione, aggiornata a dicembre 2009, include 7 RCT, di cui 2 condotti su una popolazione adulta e 5 condotti su bambini e adolescenti (n=240; età media circa 7,4 anni, *range* 3-17 anni).

Di seguito si riportano esclusivamente i risultati degli studi condotti su bambini e adolescenti.

I farmaci su cui sono disponibili studi sono la fenfluramina (2 RCT, popolazione con ritardo mentale con *QI* 16-75), la fluoxetina (1 RCT, *QI* medio 63, *range* *QI* 20-110), la fluvoxamina (1 RCT, dati sul livello intellettuale non riportati) e citalopram (1 RCT, 61% della popolazione con *QI* non verbale superiore a 70). Da sottolineare che la fenfluramina non appartiene alla classe degli antidepressivi SSRI, essendo un farmaco utilizzato per il trattamento dell'obesità e attualmente ritirato dal commercio per i gravi rischi cardiovascolari cui esponeva. Si è deciso tuttavia di mantenere invariata la classificazione adottata dagli autori della revisione, nella quale compare tra gli SSRI. I ri-

sultati della revisione rimangono comunque validi, seppure basati sull'inclusione anche di 2 studi sulla fenfluramina, poiché tali studi forniscono dati ottenuti da un campione limitato (n=28) rispetto alla numerosità del campione totale (n=240).

La durata del trattamento va da 5 a 12 settimane. Gli studi inclusi utilizzano misure di esito eterogenee, per cui non è stato possibile condurre una metanalisi.

I risultati prodotti dalla revisione sistematica, nonostante l'eterogeneità degli studi inclusi per sistemi di classificazione diagnostica, distribuzione della gravità clinica e della disabilità intellettiva e misure di esito utilizzate, sono concordi nel rilevare che gli SSRI non producono benefici nel trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico. I dati scientifici a disposizione – derivati da uno studio sul citalopram di elevata qualità metodologica e condotto su campione numeroso (n=149) e su 4 studi più piccoli condotti sulla fenfluramina, sulla fluvoxetina e sulla fluoxetina – mostrano infatti che non ci sono prove a sostegno dell'efficacia degli SSRI per il trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico, ma che il loro utilizzo espone al rischio di effetti collaterali. Pertanto, al momento attuale, gli SSRI non possono essere raccomandati per il trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico.

A causa del limitato numero di studi finora realizzati e del fatto che la maggioranza di questi sono condotti su campioni di gran lunga inferiori ai 100 soggetti, i dati scientifici disponibili sugli SSRI nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico sono incompleti. Mancano infatti studi con follow up nel medio e lungo periodo, inoltre non tutti gli SSRI attualmente in uso sono stati sottoposti a studi clinici randomizzati (per esempio sertralina, paroxetina, escitalopram). È necessario che la ricerca si orienti ad approfondire con ulteriori studi l'efficacia e la tollerabilità di questa classe farmacologica.

Quanto finora discusso si riferisce esclusivamente al trattamento dei disturbi dello spettro autistico e non all'utilizzo degli SSRI nel trattamento di patologie in comorbidità, come la depressione o il disturbo ossessivo compulsivo, per i quali si rimanda alle indicazioni cliniche prestabilite.

Analisi delle prove

Di seguito sono riportati in dettaglio i risultati prodotti dalla revisione sistematica¹ sull'efficacia e la tollerabilità degli SSRI, ordinati per *outcome* considerati. Si specifica che lo studio sulla fluvoxamina, essendo finalizzato primariamente a indagare la correlazione tra il polimorfismo genetico e la risposta al trattamento, fornisce dati molto imprecisi e non sempre estrapolabili sull'efficacia del trattamento.

Efficacia sui sintomi core

Tre studi riportano l'efficacia dei trattamenti con misure di esito riconducibili ai sintomi *core* dell'autismo. In nessun caso gli SSRI (citalopram, fenfluramina e fluvoxamina) risultano più efficaci del placebo nel produrre un miglioramento. Nello specifico:

- il citalopram a 12 settimane non risulta più efficace del placebo nel migliorare il punteggio misurato dai genitori alla scala *Repetitive behavior scale-revised*, RBS-R
- la fenfluramina non risulta più efficace del placebo nel migliorare il punteggio alla

scala *Behavior summarized evaluation*, BSE (scala a 25 item, di cui 11 misurano direttamente i sintomi dell'autismo)

- per la fluvoxamina l'esito del trattamento misurato alla scala *Behavior assessment scale*, BAS è riportato con imprecisione.

Per quanto riguarda l'*outcome* "misura composita di impressione clinica globale e comportamenti ossessivo compulsivi" i risultati indicano che:

- in uno studio, a 12 settimane i soggetti trattati con citalopram non migliorano più di quelli trattati con placebo alla misura composita punteggio alla scala CGI-I di 1 o 2 e riduzione >25% al punteggio alla scala *Child's Yale-Brown obsessive compulsive* adattata per i disturbi pervasivi dello sviluppo, CY-BOCS-PDD (20,6% per citalopram e 13,2% per placebo; $p=0,28$)
- in uno studio risulta una tendenza al miglioramento per la fluoxetina a confronto con il placebo alla misura di miglioramento composita che include CGI-AD e la misura della modifica dei comportamenti ripetitivi, basata sulla scala CY-BOCS ($z: 1,907$; SE: 0,703; $p=0,056$).

Per quanto riguarda l'*outcome* "condizione clinica globale" (CGI-I; CGIS-GAS), il dato è disponibile per il citalopram e la fluoxetina e non indica alcuna differenza di efficacia rispetto al placebo (nel caso del citalopram non c'è differenza nella proporzione di *responders*: citalopram 32,9 e placebo 34,2%; RR: 0,96; IC 95%: 0,61-1,51; $p=0,99$).

Efficacia sui sintomi comportamentali non-core

Per quanto riguarda l'*outcome* "comportamenti ossessivo compulsivi" va sottolineato che, sebbene la stereotipia o un *pattern* ristretto e ripetitivo di comportamenti, interessi o attività siano caratteristiche sintomatologiche centrali dell'autismo (sintomi *core*) e si possano manifestare in modo simile ai sintomi ossessivo compulsivi, la sintomatologia ossessivo compulsiva di per sé non è considerata tra i sintomi *core* dell'autismo.

Dai dati disponibili per il citalopram e la fluoxetina non risulta alcuna differenza di efficacia di questi farmaci rispetto al placebo nel migliorare i comportamenti ossessivo compulsivi.

Per quanto riguarda l'*outcome* "comportamento", sono disponibili dati solo per il citalopram (*outcome* misurato alla scala ABC-C) e la fenfluramina (*outcome* misurato alla scala *Ritvo-Freeman real life rating scale*): l'unico lieve miglioramento significativo a vantaggio del farmaco rispetto al placebo si ottiene per il citalopram a una delle 5 sottoscale che compongono l'ABC, quella che misura l'irritabilità.

Effetti collaterali

Il citalopram è associato a rischio elevato di insorgenza di effetti collaterali (nel confronto: citalopram 97,3%, placebo 86,8%; $p=0,03$); in un caso è riportato un grave effetto collaterale (crisi epilettiche prolungate).

Per la fenfluramina, gli effetti collaterali riportati sono tristezza e ritiro sociale, peggioramento delle stereotipie comportamentali e perdita di peso.

Per la fluoxetina non sono stati riportati effetti collaterali con frequenza maggiore rispetto al placebo; anche la valutazione alla sottoscala che indaga la suicidalità (*overt aggression scale*) non rileva differenze significative con il placebo.

Per la fluvoxamina le informazioni a disposizione sono insufficienti.

Nessuno studio riporta dati su esiti comportamentali quali disturbi del sonno, automutilazioni, problemi di attenzione e concentrazione e funzioni gastrointestinali, né sulla qualità di vita.

Raccomandazioni

L'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) non è raccomandato per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini.

La decisione sull'utilizzo degli SSRI per indicazioni cliniche prestabilite che possono presentarsi in concomitanza con l'autismo, come per esempio il disturbo ossessivo compulsivo e la depressione, dovrebbe essere presa caso per caso.

Bibliografia

1. Williams K, Wheeler DM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev 2010;(8):CD004677.

VENLAFAXINA

Sintesi delle prove

È disponibile un solo RCT¹ a disegno *crossover* di dimensioni limitate (n=14) e scarsa qualità, che indaga l'efficacia a breve termine (6 settimane) della venlafaxina (30 mg/die) a confronto con placebo in bambini di età media 7 anni con disturbi dello spettro autistico e QI medio 67 (*range* 55-79). I risultati ottenuti sono contraddittori, poiché secondo la valutazione effettuata dagli insegnanti la venlafaxina produce un miglioramento, che non è confermato dalla valutazione effettuata dai clinici.

Tra gli effetti collaterali associati al trattamento con venlafaxina sono descritti la sedazione e la diminuzione delle attività.

I dati scientifici attualmente disponibili non sono sufficienti per formulare una raccomandazione sull'utilizzo di questo farmaco.

Bibliografia

1. Niederhofer H. (2004). Venlafaxine has modest effects in autistic children. *Therapy* 2004;1(1):87-90.

Chelazione

Sintesi delle prove

Si segnala che in letteratura¹ è riportata l'interruzione di uno studio RCT su un trat-

tamento con agente chelante in bambini con autismo. Lo studio in questione è il *Mercury chelation to treat autism study* (riferimenti: NCT00376194, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00376194?term=chelation&cond=autism&intr=dmsa&rank=1>), avviato negli Stati Uniti dal National Institute of Mental Health (NIMH) e interrotto dalla stessa agenzia a settembre 2008, prima che fosse iniziato il reclutamento dei partecipanti. Il protocollo dello studio prevedeva il confronto a breve termine (12 settimane) tra un agente chelante orale (il DMSA, approvato per il trattamento dell'intossicazione acuta da metalli pesanti) e il placebo in bambini con autismo (campione previsto: n=120 soggetti). Lo studio è stato interrotto dal NIMH sulla base di un altro studio², condotto sui roditori, che evidenziava una possibile tossicità del farmaco, per cui i rischi legati all'esposizione erano superiori alla possibilità di un effetto terapeutico, essendo i benefici clinici attesi comunque limitati. Non è stato possibile ottenere documenti pubblici del NIMH in cui venisse chiarita ufficialmente la posizione assunta rispetto all'interruzione dello studio, nonostante i tentativi fatti per contattare direttamente la referente dello studio. Le informazioni qui riportate derivano pertanto dalla letteratura secondaria disponibile¹.

Raccomandazione

Valutata la presenza in letteratura di un unico studio RCT sulla chelazione, interrotto per il rischio di effetti tossici, il *panel* ha concordemente stabilito di non raccomandare l'uso della chelazione nel trattamento dei soggetti con disturbi dello spettro autistico, a fronte della mancanza di prove di efficacia a favore di queste terapie e della presenza al contempo di dati che evidenziano la presenza di possibili rischi per la salute.

Bibliografia

1. Mitka M. Chelation therapy trials halted. JAMA 2008; 300(19):2236.
2. Stangle DE, Smith DR et al. Succimer chelation improves learn-

ing, attention, and arousal regulation in lead-exposed rats but produces lasting cognitive impairment in the absence of lead exposure. Environ Health Perspect 2007;115(2):201-9.

Altri trattamenti

Sintesi delle prove

La linea guida SIGN¹ riporta che non ci sono prove di qualità sufficiente a formulare raccomandazioni sull'utilizzo dell'amantadina (un singolo RCT² di piccole dimensioni indica possibili benefici sull'iperattività secondo le valutazioni dei ricercatori, ma non secondo quelle dei genitori) e del valproato di sodio^{3,4}.

I dati a disposizione, derivati da singoli RCT, non indicano benefici per la clomipramina⁵ (che comporta elevato rischio di effetti collaterali), la lamotrigina⁶ (in bambini di età inferiore agli 11 anni), la vancomicina⁷ (*outcome* misurati da 2 a 8 mesi dopo il trattamento in soggetti con autismo regressivo).

I dati a disposizione per questa linea guida confermano quanto riportato nella linea guida SIGN e consentono di integrare le informazioni sul levitiracetam, su cui non

sono disponibili dati sufficienti per formulare una raccomandazione. Infatti, un singolo RCT⁸, condotto su un campione di numerosità limitata, suggerisce l'inefficacia del levetiracetam nel trattamento dei disturbi del comportamento (iperattività, impulsività/aggressione, instabilità affettiva) nei bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico. Gli effetti collaterali sono simili a quelli del placebo. Nel paragrafo seguente, *Analisi delle prove*, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Analisi delle prove

Lo studio RCT⁸ sul levetiracetam (n=20), condotto su un campione di bambini e adolescenti affetti da disturbi dello spettro autistico di moderata gravità (diagnosi secondo i criteri DSM IV e confermata con ADI-R), confronta l'efficacia a breve termine (10 settimane) del levetiracetam (dosaggio medio: 862,50 mg/die±279,20 mg) con il placebo.

Dai risultati non emerge alcuna differenza di efficacia tra il levetiracetam e il placebo né per quanto riguarda gli *outcome* primari (sintomi dell'autismo come impulsività/aggressività e instabilità affettiva, misurati alla scala CGI-I valutata dai clinici; sottocategorie della scala ABC irritabilità, letargia, stereotipia, iperattività e linguaggio inappropriato, misurate dai genitori e dagli insegnanti) né per gli *outcome* secondari (comportamenti ripetitivi alla scala CY-BOCS; impulsività e iperattività secondo genitori e insegnanti alle scale *Conners'parent rating scale-revised: long version*, CPRS-R:L e *Conners' teacher rating scale-revised: long version*, CTRS-R:L). Si rileva invece un peggioramento dell'irritabilità associato al levetiracetam significativamente maggiore rispetto al placebo, secondo la valutazione degli insegnanti alla scala ABC.

Tutti gli effetti collaterali segnalati sono di lieve intensità.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. King BH, Wright DM et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(6):658-65.
3. Hellings JA, Weckbaugh M et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):682-92.
4. Hollander E, Soorya L et al. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(2):209-13.
5. Remington G, Sloman L et al. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):440-4.
6. Belsito KM, Law PA et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):175-81.
7. Sandler RH, Finegold SM et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15(7):429-35.
8. Wasserman S, Iyengar R et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):363-7.

Interventi precoci

• Quesito 7 •

In bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico gli interventi precoci sono più efficaci degli interventi non precoci?

Risultati ricerca di letteratura

Sono stati inclusi:

- studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT)
- revisioni sistematiche di RCT.

La ricerca di letteratura ha identificato 543 *abstract*, da cui sono stati selezionati 21 studi individuali, sottoposti a verifica sul testo integrale. Di questi studi, 1 è stato incluso e 20 sono stati esclusi.

Premessa

Il concetto di precocità riferito agli interventi può declinarsi secondo due significati, ben distinti tra loro e con implicazioni cliniche molto diverse. È fondamentale chiarire quali sono questi due significati, per evitare ambiguità e confusione nell'interpretazione dei dati scientifici a disposizione sugli interventi precoci.

Il primo significato di intervento precoce è quello di un intervento rivolto a soggetti in condizione di rischio di sviluppare il disturbo, per i quali non è ancora stata formulata la diagnosi perché gli elementi caratterizzanti il quadro clinico non hanno un'espressività tale da soddisfare i criteri diagnostici. La popolazione a rischio presenta una prevalenza di disturbo superiore alla popolazione non a rischio, ma non necessariamente tutti i soggetti della popolazione a rischio svilupperanno il disturbo. L'obiettivo dell'intervento precoce è modificare la storia naturale del disturbo, migliorandone la prognosi.

Il secondo significato di intervento precoce è quello di un intervento tempestivo rivolto a soggetti che hanno sviluppato il disturbo, per i quali è già stata formulata la diagnosi. In questo caso la precocità dell'intervento, intesa come tempestività, si riferisce alla caratteristica temporale dell'erogazione dell'intervento, ma non lo distingue dagli interventi non precoci né per la popolazione cui è indirizzato (soggetti con disturbo diagnosticato) né per l'obiettivo perseguito (fornire un trattamento).

Qualunque sia il significato attribuito all'intervento precoce, la finalità degli studi orientati a valutarne l'efficacia è di quantificare il vantaggio derivato dalla precocità dell'intervento stesso: attraverso il confronto dell'intervento precoce con l'assenza di intervento nel caso dell'intervento precoce rivolto a popolazioni a rischio; attraverso

il confronto dell'intervento precoce con l'intervento tardivo nel caso dell'intervento precoce rivolto a popolazioni con disturbo diagnosticato. Chiaramente quest'ultima opzione sperimentale non è attuabile per questioni etiche, in quanto implicherebbe differire un intervento terapeutico potenzialmente efficace in una popolazione con disturbo accertato, per cui sull'efficacia di interventi precoci rivolti a popolazioni con disturbo diagnosticato sono disponibili esclusivamente dati indiretti.

Sintesi delle prove

Nel caso della valutazione dell'efficacia di un intervento precoce rivolto a popolazioni a rischio, gli studi dovrebbero adottare disegni sperimentali che prevedano il confronto, in popolazioni a rischio, tra intervento precoce e assenza di intervento (almeno fino al momento in cui sia possibile formulare una diagnosi). In questo caso la misura di esito da valutare, nel momento in cui è raggiunta un'età in cui è possibile la formulazione della diagnosi, è il numero di soggetti che presentano il disturbo e la sua gravità clinica nei due gruppi a confronto. Un intervento precoce è efficace se migliora la prognosi.

In questo caso la ricerca di letteratura condotta ha identificato un solo studio¹ con le caratteristiche sperimentali descritte che, trattando di un intervento mediato dai genitori, è stato discusso nella sezione corrispondente (vedi paragrafo *Interventi mediati dai genitori*, a pagina 25). Non sono quindi disponibili dati scientifici ulteriori per valutare l'efficacia degli interventi precoci rivolti a popolazioni a rischio.

Nel caso della valutazione dell'efficacia di un intervento precoce rivolto a popolazioni con disturbo diagnosticato, sono disponibili, come già detto, dati indiretti derivati da studi che pongono a confronto tra loro diverse tipologie di interventi precoci. Molti di questi studi, tuttavia, indagano interventi in cui la precocità non è l'elemento caratterizzante più significativo e per questo motivo sono stati di volta in volta trattati nelle sezioni corrispondenti (vedi per esempio il paragrafo *Programmi intensivi comportamentali*, a pagina 43).

È disponibile invece un RCT² su un intervento rivolto a bambini con disturbi dello spettro autistico, in cui la precocità è l'elemento caratterizzante (il campione ha un'età media di 23,5 mesi). Lo studio valuta l'efficacia dell'intervento denominato *Early start Denver model* (ESDM) a confronto con un intervento standard in una popolazione di bambini con diagnosi di disturbo autistico o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, posta attraverso il *Toddler autism diagnostic interview*, l'ADOS e la diagnosi clinica secondo i criteri del DSM IV. L'intervento sperimentale integra i principi dell'*Applied behavior analysis* (ABA) con l'approccio basato sullo sviluppo e sulla relazione. La popolazione è composta da bambini di età compresa tra i 18 e i 30 mesi.

Dai risultati emerge che l'ESDM migliora le abilità cognitive e riduce il peggioramento nei comportamenti adattativi a 2 anni di follow up. I dati prodotti da questo studio supportano l'efficacia del modello ESDM e quindi, in modo indiretto, orientano verso la validità della precocità dell'intervento, che sarà necessario confermare in ulteriori studi futuri.

Nel paragrafo successivo, *Analisi delle prove*, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Si riportano anche i risultati di un secondo RCT³, segnalato da un membro del *panel*, condotto su un campione di 50 bambini di 28,7 mesi di età (*range* 21-33 mesi), con disturbi dello spettro autistico (diagnosi posta seconda i criteri ADOS e confermata da un clinico esperto). Lo studio valuta l'efficacia nel medio termine (6 mesi) di un elemento aggiuntivo di intervento (*l'interpersonal synchrony*), specificatamente rivolto a supportare lo sviluppo delle abilità sociali ed erogato esclusivamente al gruppo sperimentale, in aggiunta al trattamento di base somministrato a entrambi i gruppi, che consiste in interventi erogati in classe, *parent training*, intervento educativo rivolto ai genitori, strategie didattiche. Gli *outcome* primari misurati sono l'imitazione sociale (letteralmente: *socially engaged imitation*), l'attenzione congiunta e la condivisione delle emozioni.

I risultati indicano dopo 6 mesi un miglioramento significativamente maggiore associato all'intervento aggiuntivo *interpersonal synchrony* nell'imitazione sociale (misurato come proporzione dei gesti imitativi compiuti in contatto oculare con l'esaminatore, χ^2 : 9,98; df: 3; p=0,02), che si mantiene dopo 6 mesi dalla sospensione del trattamento; non si rilevano miglioramenti sull'attenzione congiunta né sulla condivisione delle emozioni a confronto con il solo intervento standard. Questo RCT suggerisce l'efficacia di aggiungere un elemento di intervento attivo, specificatamente rivolto a migliorare le abilità sociali, agli interventi rivolti ai bambini piccoli con disturbi dello spettro autistico.

In conclusione, non sono disponibili prove scientifiche forti, utili per orientare l'erogazione dei servizi rispetto a una tempistica ottimale degli interventi: come illustrato, i dati a supporto dell'efficacia degli interventi precoci sono indiretti e non definitivi, né esistono prove che suggeriscano che un intervento tardivo possa non essere utile.

Mancando dati scientifici sufficienti a chiarire il profilo di efficacia degli interventi precoci rivolti a popolazioni con disturbo diagnosticato, il *panel* ha unanimemente stabilito di raccomandare che gli interventi rivolti a soggetti con disturbi dello spettro autistico siano effettuati in modo tempestivo, non appena cioè gli specialisti abbiano raggiunto una ragionevole presunzione clinica riguardo alla presenza del disturbo stesso, e tenendo conto del fatto che alcuni tipi di intervento sono più appropriati in specifici momenti dello sviluppo.

Analisi delle prove

L'RCT² individuato dalla ricerca di letteratura, di elevata qualità metodologica, valuta l'efficacia dell'*Early start Denver model* (ESDM), un intervento precoce che segue un approccio globale comportamentale e basato sullo sviluppo, rivolto a migliorare gli esiti in bambini piccoli con disturbi dello spettro autistico. La popolazione in studio è composta di 48 bambini di età tra i 18 e i 30 mesi (età media 23,5 mesi), con diagnosi di disturbo autistico o disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato con *QI* composito <35; il *QI* composito è calcolato attraverso il rapporto tra punteggio equivalente per età media/età cronologica alle sottoscale ricezione visiva e motricità fine della scala *Mullen scales of early learning* (MSEL).

I bambini sono randomizzati a due gruppi destinati a ricevere il trattamento per 2 anni.

Il primo gruppo (n=24) riceve l'ESDM, cioè un programma mirato a promuovere lo sviluppo delle abilità sociali, comunicative e di apprendimento, che integra i principi dell'ABA con l'approccio basato sullo sviluppo e sulla relazione. Il trattamento consiste in 20 ore a settimana di ESDM somministrato dai clinici (2 sessioni giornaliere di 2 ore ciascuna con rapporto di 1 a 1 tra operatore e paziente), formazione ai genitori (2 volte al mese), almeno 5 ore a settimana di ESDM somministrato dai genitori. L'intervento è erogato in aggiunta a qualunque altro tipo di intervento fornito dai servizi di comunità e scelto dai genitori. I principi e le tecniche specifiche dell'ESDM sono descritti in modo standardizzato in un manuale, il piano di trattamento è individualizzato e l'intervento ESDM è somministrato da terapisti formati. I soggetti ricevono una valutazione annuale.

Il secondo gruppo (n=24) riceve un intervento *assess and monitor* (A/M), cioè una valutazione annuale con formulazione di raccomandazioni all'intervento e invio, per l'intervento, ai servizi di comunità disponibili sul territorio. Nei 2 anni dello studio i soggetti in questo gruppo ricevono una media di 9 ore a settimana di terapia individuale e 9,3 di intervento di gruppo. Non è riportato nel dettaglio quale intervento viene effettivamente somministrato. Tuttavia gli autori forniscono informazioni sulla tipologia dei servizi accessibili nell'area di riferimento cui afferiscono i pazienti, cioè servizi che erogano terapia logopedica e occupazionale, programmi prescolari di educazione speciale e altri servizi correlati, servizi privati che erogano la terapia ABA.

I risultati dello studio indicano che tutti i soggetti nel gruppo ESDM completano lo studio, mentre 3 soggetti nel gruppo A/M si ritirano prima della conclusione; non viene riportato alcun effetto avverso grave.

Al follow up di 1 anno, l'intervento ESDM produce miglioramenti significativi rispetto all'intervento A/M per quanto riguarda le abilità cognitive, misurate alla scala MSEL, della quale ai bambini vengono somministrate le sottoscale motricità fine, ricezione visiva, linguaggio ricettivo ed espressivo (per quanto riguarda il punteggio standard composito, ESDM ottiene un incremento medio al punteggio *QI* di 15,4 punti rispetto al *baseline* (>1 DS) mentre per A/M l'incremento è di 4,4 punti). Non ci sono differenze di efficacia tra gli interventi sui comportamenti adattativi (misurati alla scala VABS), che in entrambi i gruppi peggiorano nel corso del primo anno.

Al follow up di 2 anni si conferma il miglioramento significativo, rispetto al controllo, prodotto dall'ESDM nelle abilità cognitive (punteggio standard composito: per ESDM incremento medio al punteggio *QI* di 17,6 punti rispetto al *baseline*; per A/M incremento di 7,0 punti), dovuto soprattutto a un miglioramento ottenuto alle sottoscale che misurano il linguaggio ricettivo e espressivo. Il gruppo ESDM rimane stabile nel livello raggiunto nei comportamenti adattativi, mentre il gruppo A/M continua a peggiorare, per cui al termine dei 2 anni si rileva una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (il gruppo ESDM è peggiorato significativamente meno del gruppo A/M). La gravità dei sintomi (misurata alla scala ADOS) e dei comportamenti

ripetitivi e stereotipati (misurati alla scala RBS, questionario destinato ai genitori che indaga la gravità di comportamenti ripetitivi e stereotipati) rimangono stabili nel corso dei 2 anni, senza differenze tra i gruppi.

Raccomandazioni

Non sono disponibili dati scientifici sull'efficacia di interventi precoci rivolti a popolazioni a rischio di disturbi dello spettro autistico.

Secondo il parere degli esperti, dovrebbe essere garantita la tempestività degli interventi rivolti a soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Wetherby AM, Woods JJ. Early social interaction project for children with autism spectrum disorders beginning in the second year of life: a preliminary study. *Topics in Early Childhood Special Education* 2006;26(2):67-82.
2. Dawson G, Rogers S et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125(1):e17-23.
3. Landa RJ, Holman KC et al. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52(1):13-21.

Modelli di fornitura dei servizi

• Quesito 8 •

Esistono prove che un particolare modello di fornitura di servizi sia più efficace di altri nel migliorare gli esiti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico?

Risultati ricerca di letteratura

Sono stati inclusi:

- studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT)
- revisioni sistematiche di RCT e di studi osservazionali
- studi osservazionali di coorte, con coorti concorrenti
- studi osservazionali di prognosi.

La ricerca di letteratura ha identificato 1.919 *abstract*, da cui sono stati selezionati 9 studi individuali, sottoposti a verifica sul testo integrale. Di questi studi, 1 è stato incluso e 8 sono stati esclusi.

Sintesi delle prove

Come per la linea guida SIGN¹, anche nel caso di questa linea guida l'ampia revisione della letteratura condotta non ha portato all'identificazione di studi sufficienti a rispondere al quesito sulla base di prove scientifiche.

L'unico studio incluso², un RCT, è gravato da una limitata generalizzabilità poiché condotto su un campione di soggetti con diagnosi eterogenea (disturbi dello spettro autistico o ritardo dello sviluppo e del linguaggio) e specificatamente orientato a valutare la migliore modalità di fornitura di un intervento precoce. Tale studio fornisce dati scientifici a supporto dell'opportunità di articolare la presa in carico dei bambini con disturbi dello spettro autistico e delle loro famiglie anche attraverso interventi domiciliari.

Nel paragrafo *Analisi delle prove*, a pagina 108, sono riportati nel dettaglio i risultati di questo studio.

Mancando ancora nella letteratura internazionale prove scientifiche sufficienti a stabilire il miglior profilo di efficacia dei modelli di fornitura di servizi, il *panel*, dal confronto tra le diverse posizioni ed esperienze rappresentate al suo interno, ha individuato alcuni principi generali, che si auspica ispirino la strutturazione di modelli di organizzazione dei servizi rivolti a persone con disturbi dello spettro autistico. I principi generali sono:

- multidisciplinarietà e promozione di un lavoro integrato all'interno del gruppo di ope-

ratori coinvolti nella cura e assistenza ai soggetti con disturbi dello spettro autistico e alle loro famiglie

- formazione specifica rivolta agli operatori
- promozione del lavoro di rete tra le varie agenzie e istituzioni coinvolte nella gestione del disturbo
- flessibilità del servizio nell'operare in luoghi e contesti diversi (casa, scuola, eccetera)
- continuità assistenziale tra i servizi di infanzia/adolescenza ed età adulta, poiché i disturbi dello spettro autistico sono disturbi cronici, per cui anche l'assistenza dovrebbe articolarsi su tutto l'arco della vita, senza soluzioni di continuità.

Per la loro complessità clinica, per la significativa incidenza e per l'impatto che producono sull'individuo e sulle famiglie, i disturbi dello spettro autistico esigono una gestione complessiva coerente con i principi di efficacia degli interventi, al fine di garantire alle persone colpite l'intervento più efficace possibile e una migliore qualità di vita, evitando sprechi di risorse economiche e organizzative per trattamenti riconosciuti inefficaci e per servizi non adeguati.

Per garantire un'adeguata risposta ai bisogni dei soggetti con disturbi dello spettro autistico non è sufficiente la corretta erogazione di interventi appropriati, se questi non sono inseriti all'interno di servizi ben organizzati, che consentano lo sviluppo di un lavoro di rete integrato.

La linea guida è lo strumento idoneo alla formulazione di raccomandazioni di comportamento clinico *evidence based*, ossia l'identificazione degli interventi appropriati da erogare secondo il principio dell'efficacia. Si raccomanda pertanto che, nell'organizzazione dei servizi e dell'erogazione degli interventi rivolti alle persone con disturbi dello spettro autistico, gli enti preposti tengano conto – a tutti i livelli di articolazione (amministrazioni statali, regionali e locali) – dei principi esposti in questo documento e delle indicazioni prodotte dalla comunità scientifica internazionale.

Tuttavia esula dai compiti di una linea guida fornire indicazioni su come implementare queste raccomandazioni nella pratica clinica, ossia come integrare nelle modalità di organizzazione dei servizi le raccomandazioni al trattamento espresse, essendo questo il compito dei soggetti che tracciano le linee di politica sanitaria e organizzazione dei servizi sociosanitari.

È auspicabile dunque che tutte le componenti coinvolte nel processo di implementazione nella pratica clinica dei principi espressi in questa linea guida partecipino a una conferenza di consenso sull'organizzazione di modalità di fornitura dei servizi rivolti a persone con disturbi dello spettro autistico, in uno sforzo congiunto finalizzato a costituire servizi efficienti e organizzati in modo specifico allo scopo.

Analisi delle prove

L'RCT² individuato è condotto su bambini di età prescolare (tra 3 e 5 anni) che frequentano un centro specialistico per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico, dei ritardi dello sviluppo e del linguaggio, e valuta l'efficacia a 1 anno dell'aggiunta di

un intervento domiciliare al trattamento standard erogato presso il centro. Il campione reclutato è composto da 59 bambini con varie diagnosi (39 bambini con disturbi dello spettro autistico, gli altri con ritardo dello sviluppo o del linguaggio).

Il trattamento standard erogato presso il centro specialistico consiste in un programma individualizzato fornito da un gruppo multidisciplinare con la collaborazione dei genitori e prevede 2 incontri a settimana per un totale di 5 ore a settimana durante l'anno scolastico. Un principio cardine è quello dell'apprendimento attraverso il gioco. Se appropriato, utilizza supporti alla comunicazione (per esempio PECS) e tecniche di modificazione comportamentale. In aggiunta, se necessario, fornisce terapia occupazionale e logopedica.

Il confronto consiste nell'aggiunta a questo trattamento standard di un intervento domiciliare, per cui un insegnante specializzato nell'educazione di bambini in età pre-scolare visita le famiglie settimanalmente per 1-1,5 ore durante l'anno scolastico per un periodo di 40 settimane, con l'obiettivo di favorire la continuità e la generalizzazione delle abilità apprese al centro anche nell'ambiente naturale del bambino.

I risultati indicano che il gruppo che riceve l'intervento aggiuntivo ottiene miglioramenti maggiori nello sviluppo cognitivo e comportamentale; all'interno di questo gruppo i benefici maggiori si osservano nei bambini che provengono da famiglie con un elevato livello di stress, rispetto a quelli che provengono da famiglie con un livello di stress basso.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html> (visitato il 31-08-2011).
2. Rickards AL, Walstab JE et al. One-year follow-up of the outcome of a randomized controlled trial of a home-based intervention programme for children with autism and developmental delay and their families. *Child Care Health Dev* 2009; 35(5):593-602.

Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.snlg-iss.it>.

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente, purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi il Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS) come fonte.

Per riprendere e riprodurre integralmente il documento, fare richiesta al Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo: info@snlg-iss.it

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.