



## **Raccomandazioni della Linea Guida per la diagnosi e il trattamento di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico**

Il documento finale della presente Linea Guida sarà pubblicato quando il processo di elaborazione di tutte le raccomandazioni relative ai quesiti clinici sarà ultimato.

Aggiornato a novembre 2022



## INDICE

---

<b>INDICE</b> .....	<b><i>i</i></b>
<b>Lista degli acronimi</b> .....	<b><i>v</i></b>
<b>Acronimi</b> .....	<b><i>v</i></b>
<b>INTRODUZIONE E METODOLOGIA</b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>Premessa</b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>Gruppo di lavoro della Linea Guida</b> .....	<b><i>4</i></b>
Comitato tecnico scientifico.....	<i>4</i>
Panel di esperti.....	<i>4</i>
Developer della linea Guida.....	<i>6</i>
Gruppo di revisione sistematica .....	<i>6</i>
Segreteria scientifica.....	<i>6</i>
Team di Quality Assurance .....	<i>7</i>
Segreteria Organizzativa.....	<i>7</i>
Policy per la gestione del conflitto di interesse .....	<i>8</i>
<b>Metodologia</b> .....	<b><i>9</i></b>
Identificazione dei quesiti clinici .....	<i>9</i>
Lista finale dei quesiti .....	<i>10</i>
Identificazione e prioritizzazione degli esiti .....	<i>12</i>
Revisione sistematica della letteratura .....	<i>12</i>
Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni .....	<i>16</i>
Interpretazione della forza della raccomandazione.....	<i>17</i>
Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement.....	<i>19</i>
Coinvolgimento degli Stakeholder .....	<i>19</i>
Revisione esterna delle versioni preliminari delle raccomandazioni .....	<i>21</i>
<b>Bibliografia</b> .....	<b><i>22</i></b>
<b>INTERVENTI PSICOSOCIALI</b> .....	<b><i>26</i></b>
<b>Premessa</b> .....	<b><i>26</i></b>
<b>Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'ABA</b> .....	<b><i>31</i></b>
Priorità del quesito .....	<i>31</i>
Letteratura valutata .....	<i>32</i>
Raccomandazione .....	<i>35</i>
Giustificazione .....	<i>35</i>
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	<i>36</i>
Considerazioni per l'implementazione .....	<i>36</i>
Monitoraggio e valutazione .....	<i>36</i>
Priorità della ricerca .....	<i>37</i>

<b>Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA .....</b>	<b>38</b>
Priorità del quesito .....	38
Letteratura valutata .....	39
Raccomandazione .....	42
Giustificazione .....	42
Considerazioni relative ai sottogruppi .....	43
Considerazioni per l'implementazione .....	43
Monitoraggio e valutazione .....	43
Priorità per la ricerca .....	44
<b>Interventi naturalistici evolutivi comportamentali (ICEN) comprensivi individuali ..</b>	<b>45</b>
Priorità del quesito .....	45
Letteratura valutata .....	46
Raccomandazione .....	52
Giustificazione .....	52
Considerazioni relative ai sottogruppi .....	53
Considerazioni per l'implementazione .....	53
Monitoraggio e valutazione .....	54
Priorità della ricerca .....	54
<b>Interventi naturalistici evolutivi comportamentali (ICEN) focalizzati individuali ..</b>	<b>56</b>
Priorità del quesito .....	56
Letteratura valutata .....	57
Raccomandazione .....	60
Giustificazione .....	61
Considerazioni relative ai sottogruppi .....	61
Considerazioni per l'implementazione .....	61
Monitoraggio e valutazione .....	62
Priorità della ricerca .....	62
<b>Interventi educativi comprensivi individuali .....</b>	<b>63</b>
Priorità del quesito .....	63
Letteratura valutata .....	64
Raccomandazione .....	71
Giustificazione .....	71
Considerazioni relative ai sottogruppi .....	71
Considerazioni per l'implementazione .....	71
Monitoraggio e valutazione .....	72
Priorità della ricerca .....	72
<b>Interventi evolutivi comprensivi individuali .....</b>	<b>73</b>
Priorità del quesito .....	73
Letteratura valutata .....	74
Raccomandazione .....	80
Giustificazione .....	80
Considerazioni sui sottogruppi .....	80
Considerazione per l'implementazione .....	80

Monitoraggio e valutazione .....	81
Priorità della ricerca .....	81
<b>Interventi cognitivo-comportamentali.....</b>	<b>82</b>
Priorità del quesito .....	82
Letteratura valutata .....	82
Raccomandazione .....	84
Giustificazione .....	85
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	85
Considerazioni per l'implementazione .....	85
Monitoraggio e valutazione .....	85
Priorità della ricerca .....	85
<b>Interventi per i genitori.....</b>	<b>86</b>
Priorità del quesito .....	86
Letteratura valutata (informativi e psicoeducativi) .....	87
Indicazioni di buona pratica clinica .....	89
Raccomandazione (informativi e psicoeducativi) .....	89
Giustificazione (informativi e psicoeducativi).....	90
Considerazioni relative ai sottogruppi (informativi e psicoeducativi).....	90
Considerazioni per l'implementazione (informativi e psicoeducativi).....	90
Monitoraggio e valutazione (informativi e psicoeducativi).....	90
Priorità della ricerca (informativi e psicoeducativi) .....	90
Letteratura valutata (supporto e sostegno) .....	91
Raccomandazione (supporto e sostegno) .....	93
Giustificazione (supporto e sostegno).....	93
Considerazioni relative ai sottogruppi (supporto e sostegno).....	94
Considerazioni per l'implementazione (supporto e sostegno) .....	94
Monitoraggio e valutazione (supporto e sostegno).....	94
Priorità della ricerca (supporto e sostegno) .....	94
Letteratura valutata ( <i>training</i> ) .....	95
Raccomandazione ( <i>training</i> ) .....	99
Giustificazione ( <i>training</i> ) .....	100
Considerazioni relative ai sottogruppi ( <i>training</i> ) .....	100
Considerazioni per l'implementazione ( <i>training</i> ) .....	100
Monitoraggio e valutazione ( <i>training</i> ) .....	100
Priorità della ricerca ( <i>training</i> ) .....	100
<b>Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale.....</b>	<b>101</b>
Priorità del quesito .....	101
Letteratura valutata (PECS).....	104
Raccomandazione (PECS).....	105
Giustificazione (PECS) .....	105
Considerazioni relative ai sottogruppi (PECS) .....	105
Considerazioni per l'implementazione (PECS) .....	105
Monitoraggio e valutazione (PECS) .....	106
Priorità della ricerca (PECS).....	106

Letteratura valutata (Speech Generating Device).....	107
Raccomandazione (Speech Generating Device).....	108
Giustificazione (Speech Generating Device) .....	109
Considerazioni relative ai sottogruppi (Speech Generating Device) .....	109
Considerazioni per l'implementazione (Speech Generating Device).....	109
Monitoraggio e valutazione (Speech Generating Device).....	109
Priorità della ricerca (Speech Generating Device).....	109
Letteratura valutata (Social Skills Groups).....	110
Raccomandazione (Social Skills Groups).....	115
Giustificazione (Social Skills Groups) .....	115
Considerazioni relative ai sottogruppi (Social Skills Groups) .....	115
Considerazioni per l'implementazione (Social Skills Groups) .....	116
Monitoraggio e valutazione (Social Skills Groups) .....	116
Priorità della ricerca (Social Skills Groups) .....	116
Letteratura valutata (Theory of mind).....	117
Raccomandazione (Theory of mind).....	118
Giustificazione (Theory of mind).....	119
Considerazioni relative ai sottogruppi (Theory of mind).....	119
Considerazioni per l'implementazione (Theory of mind).....	119
Monitoraggio e valutazione (Theory of mind).....	119
Priorità della ricerca (Theory of mind) .....	119
Letteratura valutata (Theory of mind_ dispositivi informatici).....	120
Raccomandazione (Theory of mind attraverso dispositivi informatici) .....	122
Giustificazione (Theory of mind_ dispositivi informatici) .....	122
Considerazioni relative ai sottogruppi (Theory of mind_ dispositivi informatici) .....	122
Considerazioni per l'implementazione (Theory of mind _ dispositivi informatici) .....	122
Monitoraggio e valutazione (Theory of mind_ dispositivi informatici) .....	123
Priorità della ricerca (Theory of mind_ dispositivi informatici) .....	123
<b>Bibliografia .....</b>	<b>124</b>

## LISTA DEGLI ACRONIMI

---

### Acronimi

AAC	Comunicazione aumentativa alternativa
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADHD	Disturbo da deficit di attenzione e iperattività
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ASD	Autism Spectrum Disorder (Disturbo dello spettro autistico)
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBCL	Childhood Behavior Checklist
CBT	Cognitive Behavior Therapy
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impressions Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions Severity
CoI	Conflict of Interest (conflitto di interesse)
CTS	Comitato tecnico scientifico
DS	Deviazione Standard
DIR	Developmental, Individual-Difference, Relationship based Floortime
RDI	Relationship Development Intervention
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EIBI	Early Intensive Behavioral Intervention
ERT	Evidence Review Team (gruppo di revisione sistematica)
ESDM	<i>Early Start Denver Model</i>
EtD	Evidence to Decision Framework
GARS	Gilliam Autism Rating Scale
GPS	Good Practice Statement (Indicazioni di buona pratica)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	intervallo di confidenza
ICEN	Intervento Naturalistico Evolutivo Comportamentale
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ITT	Intention to treat
JASPER	Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation
MD	Mean difference
OCC	Osservazione e Colloquio Clinico
PECS	Picture exchange communication system
PEP	Psychoeducational Profile

PICO	Popolazione; Interventi; Comparatore; Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for the Systematic Review and Meta-Analyses
PRT	Pivotal Response Training
QA	Quality assurance team (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)
QRS	Questionnaire on Resources and Stress
RCT	Randomized controlled trial (studio clinico randomizzato controllato)
RIT	Reciprocal Imitation Training
RR	Rischio Relativo
SCERTS	Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support
SCQ	Social Communication Questionnaire
SMD	Standard mean difference (Differenza media standardizzata)
SNRIs	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della Serotonina e della Noradrenalina)
SoF	Summary of Findings (Tabella di evidenza GRADE)
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della Serotonina)
TAU	Treatment as usual
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children
TDWR-SALT	Total Different Word Roots with Statistical Analysis of Language Transcripts
TSCU-SALT	Total Socially Communicative Utterances with Statistical Analysis of Language Transcripts
VABS	Vineland Adaptive Behavioral Scales

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

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

## INTRODUZIONE E METODOLOGIA

---

### Premessa

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

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

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

Uno studio degli Stati Uniti ha indagato la distribuzione dei punteggi dei quozienti intellettivi (IQ) tra i bambini di otto anni con ASD. Su una popolazione di 3,897 bambini il 33,4% ha un

IQ minore di 70, il 24,1% ha un IQ tra 70 e 85, e il 42,1% ha un IQ maggiore di 85 (Maenner *et al.*, 2020).

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

Il 25 febbraio 2016 hanno preso il via le attività di un progetto promosso e finanziato dal Ministero della salute e affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), finalizzato all'istituzione dell'«Osservatorio nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico». Il progetto aveva il duplice obiettivo di effettuare una stima di prevalenza del disturbo a livello nazionale e costituire una rete tra la pediatria, impegnata nei controlli sanitari nell'infanzia previsti dal Sistema Sanitario Nazionale, e le unità specialistiche di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza per l'individuazione precoce. In particolare, la stima di prevalenza a livello nazionale è stata effettuata attraverso un protocollo di screening condiviso con il progetto europeo 'Autism Spectrum Disorders in the European Union' finanziato dalla Direzione Generale per la salute e la sicurezza alimentare. Questo studio, concluso nel 2018, ha indicato che la prevalenza del disturbo dello spettro autistico tra i bambini in Italia è circa 1,35% (dati Osservatorio Nazionale Autismo - Istituto Superiore di Sanità). Nella regione Piemonte è in vigore a partire dal 2002 un sistema informativo che raccoglie i dati di tutte le Unità Operative di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza delle ASL. Sulla base di tali dati, la prevalenza di diagnosi di ASD nella regione Piemonte per l'anno 2021 è di 7 per mille (1 su 142) nella popolazione target 0-17 anni [0,3 su 100 (0-3 anni), 1,2 su 100 (4-6 anni), 0,9 su 100 (7-11 anni), 0,5 su 100 (12-14 anni), 0,5 su 100 (15-17 anni)]. Nella regione Emilia-Romagna, dove è operante dal 2010 un sistema per la registrazione delle prestazioni sui soggetti presi in carico, la prevalenza totale nell'anno 2020 è del 6,6 per mille nella popolazione target 0-17 anni [3,2 per mille (0-2 anni), 12,8 per mille (3-5 anni), 7,8 per mille (6-10 anni), 5,1 per mille (11-13 anni) e 4,2 per mille (14-17 anni)]. Nell'anno 2021 è del 7,7 per mille nella popolazione target 0-17 anni [5,2 per mille (0-2 anni), 13,6 per mille (3-5 anni), 9,7 per mille (6-10 anni), 5,5 per mille (11-13 anni) e 4,6 per mille (14-17 anni)].

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

La presa in carico della persona autistica e della sua famiglia è indispensabile fin dall'avvio del percorso di valutazione e necessità di adattamenti fluidi e coordinati ai bisogni della persona nelle diverse fasi di vita (Linee di indirizzo nazionali per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico, <http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenza-unificata-del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-il-miglioramento-della-qualita-e-dell'appropriatezza-degli-interve-561197/>, Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199).

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

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

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

L’ISS ha coordinato l’elaborazione della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento di bambini e adolescenti con ASD. L’ambito di questa Linea Guida *evidence-based*, compresi la sua prospettiva, i suoi obiettivi, la popolazione target e il suo target di riferimento, e’ stato definito in base al mandato che e’ stato assegnato all’ISS.

Le raccomandazioni prodotte nell’ambito dello sviluppo della presente Linea Guida sono dirette a tutti i professionisti coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico, alle persone nello spettro autistico e alle loro famiglie, ai manager del Servizio Sanitario Nazionale e ai decisori politici. In ambito professionale specialistico, ci si attende che le raccomandazioni contenute all’interno delle Linee Guida siano uno strumento di supporto decisionale finalizzato a consentire l’adozione di interventi che offrono un migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati. Ci si attende che le raccomandazioni formulate nell’ambito della Linea Guida forniscano alle persone nello spettro autistico e alle loro famiglie le indicazioni operative e conoscenze sulle pratiche utili e necessarie a migliorare il loro stato di salute. Le Linee Guida forniranno inoltre gli elementi conoscitivi e operativi sulle pratiche *evidence-based* anche ai medici di medicina generale e ai pediatri coinvolti nella presa in carico del bambino e dell’adolescente con ASD. Infine, la Linea Guida può rappresentare una base su cui costruire specifici Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali. Inoltre, la produzione aggiornata di raccomandazioni sulla diagnosi e sul trattamento di bambini e adolescenti con ASD garantirà un

orientamento aggiornato sulle scelte formative da promuovere nei professionisti coinvolti nella diagnosi e nel trattamento dei bambini e degli adolescenti nello spettro.

## Gruppo di lavoro della Linea Guida

### Comitato tecnico scientifico

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

**Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico**

Nome	Ruolo e affiliazione
Maria Luisa Scattoni	Coordinatore CTS; Responsabile Scientifico - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Primiano Iannone	Coordinatore CTS; Direttore CNEC - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luisa Minghetti	Membro CTS; Direttore CoRi - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Holger Schünemann	Membro CTS; Co-Coordination (Chair) del Panel - epidemiologo clinico e Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della McMaster University, Canada
Corrado Barbui	Membro CTS; Coordinatore (Chair) del Panel Adulti, Università degli Studi di Verona
Francesco Nardocci	Membro CTS; Coordinatore (Chair) del Panel Bambini e Adolescenti - Già Presidente della Società Italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza
Carlo Petrini	Membro CTS; Presidente Unità Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Panel di esperti

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

Il Panel di esperti della presente Linea Guida è multidisciplinare e multiprofessionale ed include membri laici (caregiver di bambini e adolescenti con ASD) che partecipano ai lavori non come

rappresentanti di una particolare organizzazione di Stakeholder ma come singoli individui, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio.

Il Panel è presieduto dal Coordinatore (Chair Franco Nardocci), già Presidente della Società Italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e dal Co-Coordiatore (Co-Chair Holger Schünemann), epidemiologo clinico e Direttore Cochrane Canada and McMaster GRADE Centre. La composizione del Panel è presentata in Tabella 2.

**Tabella 2. Membri del Panel di esperti**

Nome	Profilo	Istituzione
Alessandro Zuddas	Neuropsichiatra infantile Esperto farmacologo	Università degli Studi Cagliari – Dipartimento di Scienze Biomediche, sezione di Neuroscienze di Farmacologia Clinica – Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza Ospedale Pediatrico – Microcitemico "A. Cao", Cagliari
Angelo Massagi	Neuropsichiatra infantile	ASL Lecce Dipartimento di Salute Mentale
Claudia Felici	Medico di Medicina Generale	ASL RM1, Roma
Clelia Maria Duff	Genitore di persona con ASD	-
Concetta Cordò	Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva TNPEE	ASL RM1, Servizio di Tutela Salute Mentale Riabilitazione Età Evolutiva (TSMREE), Distretto 14, Roma
Corrado Cappa	Psichiatra	AUSL Piacenza
Cristina Bellosio	Educatore	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo di Milano
Emanuela Di Tommaso	Pedagogista	Società Cooperativa Polis ASL L'Aquila - Villa Alba Veroli ASL Frosinone
Franco Nardocci	Neuropsichiatra infantile	Già Presidente Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Giovanni Valeri	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Giuseppe Maurizio Arduino	Psicologo	Centro Autismo e Sindrome di Asperger ASL CN1, Mondovì (CN)
Holger Schünemann	Medico di Medicina Interna, Metodologo	Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della McMaster University, Hamilton, ON, Canada
Laura Reali	Pediatra di Libera Scelta	ASL RM1, Roma
Lorella Venturini	Logopedista	Unità Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale di Fano, ASL di Fano – Progetto Autismo, Pesaro
Massimo Molteni	Neuropsichiatra infantile, Esperto in management sanitario	Associazione "La Nostra Famiglia" - IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini Bosisio Parini LC
Raffaella Tancredi	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
Sandra Biasci	Genitore di persona con ASD	-

Serafino Buono	Psicologo	IRCCS, OASI Maria SS. Di Troina (EN)
----------------	-----------	--------------------------------------

### Developer della linea Guida

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

**Tabella 3. Developers**

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

### Gruppo di revisione sistematica

Il gruppo di revisione sistematica (*Evidence Review Team*, ERT) incaricato per la presente Linea Guida è stato il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio (Responsabile: Laura Amato). I membri dell'ERT sono presentati in Tabella 4.

**Tabella 4. Membri del gruppo di revisione sistematica**

Nome	Istituzione
Americo Cicchetti	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Fabio Cruciani	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Franco De Crescenzo	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Gian Loreto D'Alò	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Laura Amato	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Roberto D'Amico	Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Sara Balduzzi	Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Silvia Minozzi	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio

### Segreteria scientifica

La Segreteria scientifica svolge funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico alle attività del Panel e dei membri del gruppo di lavoro, in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida con particolare riferimento all'applicazione della policy sul Conflitto di Interesse e

alla consultazione pubblica. Il coordinatore della Segreteria scientifica è presentato in Tabella 5.

**Tabella 5. Coordinatore Segreteria scientifica**

Nome	Professione	Istituzione
Alice Fauci	Ricercatore	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Team di Quality Assurance

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

**Tabella 6. Membri del QA**

Nome	Professione	Istituzione
Antonello Napoletano	Ricercatore	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Daniela Coclite	Ricercatore	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Alice Fauci	Ricercatore	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Segreteria Organizzativa

La Segreteria organizzativa fornisce un supporto logistico e amministrativo in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida.

La Segreteria organizzativa gestisce la fase amministrativa relativa a contratti e convenzioni; organizza gli incontri del Panel in presenza e le teleconferenze; predispone la documentazione da distribuire alle riunioni del Panel (moduli per la valutazione dei Conflitti di Interesse, codice di riservatezza, altro). Il coordinatore della Segreteria organizzativa è presentato in Tabella 7.

**Tabella 7. Coordinatore Segreteria organizzativa**

Nome	Professione	Istituzione
Giulia Galati	Collaboratore tecnico	Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Policy per la gestione del conflitto di interesse

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

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

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

### RIQUADRO 1. Tipologie di interesse

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

- **interessi economici:** le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, *copyright royalties*). All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- **interesse economico personale**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per se;
- **interesse economico familiare**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
- **interesse economico istituzionale**, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

- **interessi economici indiretti** (d'ora in avanti interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- **specifici:** direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida;
- **non-specifici:** non direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della presente Linea Guida sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi (finanziari e non) attinenti al potenziale ambito della Linea Guida. In conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, tutti i membri del Panel hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente ai quesiti. Tutti i partecipanti sono tenuti ad aggiornare le loro dichiarazioni degli interessi durante l'intero periodo della costituzione della Linea Guida.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della Linea Guida e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al quesito in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione, come illustrato nella Tabella 8.

**Tabella 8. Possibili misure da intraprendere per livello di conflitto di interesse**

Livello di conflitto		Misura
1	Minimo/insignificante	a) nessuna
2	Potenzialmente rilevante	a) piena partecipazione ai lavori, con <i>disclosure</i> pubblica dell'interesse nel documento finale della Linea Guida o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce b) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale)
3	Rilevante	b) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale) c) esclusione totale

## Metodologia

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

### Identificazione dei quesiti clinici

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

Il QA ha presentato la policy ISS sul conflitto di interesse e raccolto i moduli di dichiarazione di conflitto di interesse dai partecipanti. L'ERT ha illustrato, in due presentazioni in presenza, la metodologia GRADE. La prima presentazione è servita per introdurre la metodologia per la sintesi della letteratura e il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove e lo sviluppo delle raccomandazioni (Andrews *et al.*, 2013; Balshem *et al.*, 2011; Guyatt *et al.* 2011).

La seconda si è concentrata sulla descrizione degli output del metodo GRADE, come le tabelle di evidenza, le Summary of Findings (SoF) e il GRADE Evidence to Decision (EtD) framework per facilitare il processo decisionale e la formulazione delle raccomandazioni (Alonso-Coello *et al.*, 2016; Guyatt *et al.*, 2013a; Guyatt *et al.*, 2013b). Sono stati inoltre descritti l'importanza dei valori e delle preferenze delle persone nei processi decisionali e sono stati quindi condivisi con i partecipanti alle riunioni dei link a materiale didattico, incluso il Manuale ISS, le risorse disponibili online sul metodo GRADE e i framework EtD.

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

Una volta finalizzato l'elenco dei quesiti potenzialmente rilevanti, è stato chiesto ai membri del Panel di valutarne la priorità, attraverso dei questionari generati dal programma GRADEpro, ed esprimere un voto da 1 a 9: voto da 7 a 9, domanda ad alta priorità - dovrebbe essere affrontata nella Linea Guida; voto da 4 a 6, domanda prioritaria ma non di massima priorità - dovrebbe essere elencata come prioritaria nelle linee guida; voto da 1 a 3, non una domanda prioritaria - è accettabile non includerla né menzionarla nelle linee guida. Sono stati forniti Materiali Supplementari, tra cui un glossario degli acronimi utilizzati per formulare i quesiti e gli articoli relativi alle cornici teoriche considerate per categorizzare i quesiti. A seguito di questa valutazione, sono stati presentati i risultati (media, mediana, valore minimo e massimo) ai gruppi utilizzando il punteggio di valutazione medio come criterio di partenza. I gruppi sono stati invitati a valutare criticamente l'elenco e l'armonia. In particolare, è stato chiesto di verificare se tra i quesiti votati vi fossero alcuni incapaci di fornire delle risposte esaustive a meno di non valutarli insieme ad altri considerati invece esclusi.

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

### **Lista finale dei quesiti**

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

- Per la diagnosi di ASD (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD, bisognerebbe utilizzare gli strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi

diretti ai genitori, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC), *vs* il solo OCC? Se sì, quale?

- Per la diagnosi di ASD (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD, bisognerebbe utilizzare gli strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai bambini/adolescenti, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC), *vs* il solo OCC? Se sì, quale?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) *vs* non utilizzare gli interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'ABA?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) *vs* non utilizzare interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) comprensivi individuali *vs* non usare ICEN comprensivi individuale?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) focalizzati individuali *vs* non utilizzare ICEN focalizzati individuali?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi educativi comprensivi *vs* non utilizzare gli interventi educativi comprensivi?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi evolutivi comprensivi *vs* non utilizzare gli interventi evolutivi comprensivi?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione e l'interazione sociale *vs* non utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione e l'interazione sociale?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi con i genitori *vs* non utilizzare gli interventi con i genitori?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare Cognitive behaviour therapy (CBT) *vs* non utilizzare CBT?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti *vs* non utilizzare i D2 bloccanti?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli inibitori del reuptake della Serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della Serotonina e della Noradrenalina (SNRI) *vs* non utilizzare SSRI e/o SNRI?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Psicostimolanti e/o Atomoxetina *vs* non utilizzare gli Psicostimolanti e/o Atomoxetina?
- In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Stabilizzanti dell'umore *vs* non utilizzare gli Stabilizzanti dell'umore?

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

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

### **Identificazione e prioritizzazione degli esiti**

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

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

Una volta finalizzato l'elenco degli esiti potenzialmente rilevanti, è stato chiesto ai membri del Panel di valutarne l'importanza assegnando un punteggio su una scala da 1 a 9 utilizzando un modulo del software GRADEpro: un punteggio da 7 a 9, l'esito è critico per il processo decisionale; da 4 a 6, l'esito è importante ma non critico per il processo decisionale; da 1 a 3, l'esito è di scarsa importanza per il processo decisionale. Analogamente alla fase di prioritizzazione dei quesiti, è stato fornito materiale orientativo sull'attività e sui concetti alla base. Sono stati discussi i risultati della valutazione (media, valore minimo e massimo) in una riunione di persona utilizzando il punteggio medio come criterio di classificazione.

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

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

### **Revisione sistematica della letteratura**

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

- **Ricerca della letteratura**

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

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

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

Per l'identificazione di studi che valutavano l'accuratezza diagnostica di strumenti (test) per la diagnosi, è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline, Embase, PsycINFO e Cochrane Library. Nei Materiali Supplementari sono riportate le strategie di ricerca e il periodo temporale della ricerca per ogni quesito clinico.

Per l'identificazione di studi riguardanti analisi economiche relative al consumo di risorse economiche, analisi di costo-efficacia, accettabilità, valori, equità e fattibilità degli interventi oggetto dei quesiti clinici è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsycINFO. Per questi studi sono stati utilizzati specifici filtri di ricerca in combinazione con le strategie già sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi. Per evitare ripetizioni, i filtri sono stati riportati solo nei Materiali Supplementari del primo quesito psicosociale e del primo quesito farmacologico. In accordo con il Panel, sono stati ricercati studi con qualsiasi disegno di studio.

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

Due revisori hanno effettuato indipendentemente lo screening dei titoli e abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Eventuale disaccordo è stato risolto da una riunione di consenso o da

un terzo revisore. Da ciascuno studio selezionato due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione) caratteristiche dei partecipanti (genere, fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio e dosi medie di farmaci per i quesiti farmacologici, caratteristiche dell'intervento psicosociale per gli altri quesiti), durata del follow-up ed esiti di interesse.

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

▪ ***Analisi statistica dei dati***

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

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

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

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

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

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

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

▪ **Valutazione della qualità complessiva delle prove**

Per gli esiti considerati critici o importanti dal Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità complessiva delle prove sulla base di cinque dimensioni (conduzione dello studio, imprecisione, inconsistenza, non trasferibilità dei risultati, pubblicazione selettiva degli esiti) riportati nella tabella 9. Questo ha permesso di classificare ogni esito in quattro diversi livelli di qualità, come riportato nella tabella 10.

**Tabella 9. Descrizione delle dimensioni da considerare per la valutazione della qualità delle prove con la metodologia GRADE**

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

**Tabella 10. Rating della qualità delle prove**

Qualità	Significato
Alta	Ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto
Moderata	Ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto
Bassa	Ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto
Molto bassa	La stima dell'effetto e <input type="checkbox"/> molto incerta

### **Rischio di bias**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni**

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

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

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

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

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

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

### **Interpretazione della forza della raccomandazione**

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

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

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

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

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

### ***Raccomandazione forte***

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

### ***Raccomandazione condizionata***

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

## Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement

Secondo la definizione del GRADE Working Group (Lotfi *et al.* 2022, Guyatt *et al.* 2016, Dewidar *et al.* 2021), le Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statement (GPS)* sono messaggi o dichiarazioni operative che il panel della linea guida ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni (Guyatt *et al.* 2016; Lotfi *et al.* 2022). Queste vengono formulate, infatti, quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili ma le evidenze a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE per elaborare una raccomandazione formale è inappropriata.

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

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

Le indicazioni di buona pratica clinica formulate per questa Linea Guida rispondono a questi criteri e, per ognuna di loro, il razionale e il collegamento alle prove indirette è specificato nei capitoli interessati.

## Coinvolgimento degli Stakeholder

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla Linea Guida, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, l'ISS ha predisposto una piattaforma informatica (<https://piattaformasnlg.iss.it>) per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal Panel.

Gli Stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sullo scope preliminare e sulla bozza della raccomandazione. La consultazione degli Stakeholder va a integrare il contributo dei membri laici che partecipano al Panel di esperti. A differenza di questi ultimi, che non sono rappresentativi di una categoria, ma portano la loro esperienza diretta della condizione oggetto della Linea Guida, come pazienti, caregiver o persone a contatto con la condizione, gli Stakeholder rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza.

Per partecipare alle consultazioni, gli Stakeholder sono stati invitati a registrarsi sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>). Sono state effettuate consultazioni pubbliche

sulla lista preliminare dei quesiti inclusi nella Linea Guida e sulla formulazione preliminare delle raccomandazioni.

### **Consultazione pubblica sulla lista dei quesiti**

La prima consultazione pubblica, iniziata il 10 dicembre 2018 e durata quattro settimane, ha avuto come oggetto la lista dei quesiti clinici sui quali verranno formulate le raccomandazioni per la pratica clinica. I commenti sono stati raccolti elettronicamente utilizzando un questionario strutturato (<https://piattaformasnlg.iss.it>) durante un periodo di quattro settimane.

Dei 129 Stakeholder che hanno richiesto di partecipare alla consultazione pubblica, in 115 hanno soddisfatto i requisiti e ottenuto l'accesso alla piattaforma SNLG. Quattordici Stakeholder non sono stati ammessi o perché non hanno completato la richiesta o per mancata dichiarazione del tipo di legame, diretto o indiretto, della propria organizzazione o associazione con l'industria. Per categorizzare i 115 Stakeholder che hanno avuto accesso alla piattaforma SNLG sono state usate le definizioni del Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida dell'ISS: società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie; associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini; istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, regioni, università pubbliche); ente privato (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.); industria (case farmaceutiche, industria del tabacco, ecc.); istituti di ricerca pubblici e privati.

I quesiti sono stati commentati da 43 Stakeholder. I commenti registrati sono stati preliminarmente valutati e discussi dai coordinatori e dai Developer per identificare le principali criticità riscontrate dagli Stakeholder. I coordinatori hanno successivamente chiesto ai membri del Panel di prendere visione dei commenti per valutare la necessità di apportare modifiche ai quesiti in consultazione.

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

- nei trial clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard". Per chiarezza espositiva, si è deciso che nelle tabelle di evidenza verranno descritti gli interventi utilizzati come confronto negli studi inclusi nella sintesi delle prove;
- l'EtD attraverso cui si opera la valutazione delle evidenze scientifiche, include i fattori da considerare per sviluppare una raccomandazione o prendere una decisione (domanda/problema; benefici e rischi; qualità delle prove; valori; risorse; costo-efficacia; equità; accettabilità; decisione). L'EtD assicura che il Panel abbia la possibilità di segnalare dei particolari sottogruppi della popolazione, per i quali sia necessario apportare delle modifiche specifiche alla raccomandazione principale. Il comitato tecnico scientifico ha condiviso con i membri del Panel i sottogruppi indicati dagli Stakeholder;

- gli esiti proposti dagli Stakeholder sono stati considerati dal Panel in fase di prioritizzazione. Gli esiti che sono stati considerati nella revisione sistematica della letteratura sono quelli che il Panel ha definito essere critici o importanti seguendo la metodologia del Manuale CNEC;
- il raggruppamento degli interventi non farmacologici (psicosociali) all'interno dei quesiti è stato perfezionato da un sottogruppo di lavoro del Panel composto da membri esperti sulla tematica. Le modifiche proposte dal sottogruppo di lavoro, che hanno riguardato anche la terminologia utilizzata, sono state sottoposte ai commenti e alla approvazione da parte del Panel.

Inoltre, si chiarisce che:

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

### **Consultazione pubblica sulle versioni preliminari delle raccomandazioni**

L'esito della consultazione pubblica sulla versione preliminare delle raccomandazioni è descritto nel testo e nei Materiali Supplementari di ciascuna raccomandazione.

### **Revisione esterna delle versioni preliminari delle raccomandazioni**

Le versioni preliminari di ciascuna raccomandazione formulata dal Panel sono state sottoposte ad un processo di consultazione pubblica e alla valutazione di tre revisori esterni indipendenti.

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

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

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

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

L'esito della revisione esterna della versione è descritto nel testo e nei Materiali Supplementari di ciascuna raccomandazione.

## Bibliografia

AGREE REporting checklist. Disponibile all'indirizzo: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-reporting-checklist/>

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353: i2016.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington D.C.: 2013

Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35.

Baldeo T, Saz-Parkinson Z, Muti P, Santesso N, Morgano GP, Wiercioch W, Nieuwlaat R, Gräwingholt A, Broeders M, Duffy S, Hofvind S, Nystrom L, Ioannidou-Mouzaka L, Warman S, McGarrigle H, Knox S, Fitzpatrick P, Rossi PG, Quinn C, Borisch B, Lebeau A, de Wolf C, Langendam M, Piggott T, Giordano L, van Landsveld-Verhoeven C, Bernier J, Rabe P, Schünemann HJ. Development and use of health outcome descriptors: a guideline development case study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 5;18(1):167.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6.

Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1209-1215.

Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 May;68(5):459-65.

Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016 Apr 1;65(3):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(15):404. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Nov 16;67(45):1279.

Dewidar O, Lotfi T, Langendam M, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, Chu DK, Mathew JL, Akl EA, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Moja L, Iorio A, Chi Y, Canelo-Aybar C, Kredt T, Karpusheff J, Turgeon AF, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Gerritsen A, Klugar M, Rojas MX, Tugwell P, Welch VA, Pottie K, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Stevens A, Khabsa J, Nasir Z, Leontiadis GI, Meerpohl JJ, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19

recommendations map collaborators. Which actionable statements qualify as good practice statements in Covid-19 guidelines? A systematic appraisal. *BMJ Evid Based Med.* 2022 Dec;27(6):361-369. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111866. Epub 2022 Apr 15.

Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, Chu DK, Mathew JL, Akl EA, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Moja L, Iorio A, Chi Y, Canelo-Aybar C, Kredt T, Karpusheff J, Turgeon AF, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Gerritsen A, Klugar M, Rojas MX, Tugwell P, Welch VA, Pottie K, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Stevens A, Khabsa J, Nasir Z, Leontiadis G, Meerpohl J, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19 recommendations map collaborators. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med.* 2022 Apr 15;bmjebm-2022-111962.

Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2015 Nov;14(11):1121-34.

Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012 Jun;5(3):160-79.

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Disponibile all'indirizzo: <https://www.gradeworkinggroup.org>

Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, Murad MH, Akl EA. Guideline Panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016 Dec; 80:3-7.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400.

Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):158-72.

Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanickolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):173-83.

Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015 Jan;169(1):56-62.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.

Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, Lee BK, Magnusson C. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord.* 2015 Jun;45(6):1766-73.

Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *J Autism Dev Disord.* 2014 Aug;44(8):1808-18.

King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*. 2009 Oct;38(5):1224-34.

King MD, Bearman PS. Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California. *Am Sociol Rev*. 2011 Apr 1;76(2):320-346.

Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jun;56(6):466-474.

Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, Akl EA, Piggott T, Kredt T, Langendam MW, Iorio A, Klugar M, Klugarová J, Neumann I, Wiercioch W, Leontiadis GI, Mbuagbaw L, Turgeon AF, Meerpohl J, Stevens A, Brozek J, Santesso N, Pottie K, Dewidar O, Flottorp SA, Karpusheff J, Saz-Parkinson Z, Rojas MX, Parmelli E, Chu DK, Tugwell P, Welch V, Avey MT, Brignardello-Petersen R, Mathew JL, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Qaseem A, Askie LM, Schünemann HJ. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jan; 141:161-171.

Lyll K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC, Newschaffer C. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20; 38:81-102.

Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, EdS1, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, Christensen DL, Wiggins LD, Pettygrove S, Andrews JG, Lopez M, Hudson A, Baroud T, Schwenk Y, White T, Rosenberg CR, Lee LC, Harrington RA, Huston M, Hewitt A; PhD-7, Esler A, Hall-Lande J, Poynter JN, Hallas-Muchow L, Constantino JN, Fitzgerald RT, Zahorodny W, Shenouda J, Daniels JL, Warren Z, Vehorn A, Salinas A, Durkin MS, Dietz PM. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020 Mar 27;69(4):1-12. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 24;69(16):503.

Manuale metodologico per la produzione di Linee guida per la pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019. CNEC-Centro Nazionale per l'Eccellenza delle cure. Disponibile all'indirizzo [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

Matson JL, Cervantes PE. Commonly studied comorbid psychopathologies among persons with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*. 2014 May;35(5):952-62.

Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, Sutter-Dallay AL, Gressier F. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun 1;171(6):555-563.

Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017 Mar 17; 8:13.

Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep;26(9):1093-1103.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372: n71.

Poon KK, Sidhu DJ. Adults with autism spectrum disorders: a review of outcomes, social attainment, and interventions. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Mar;30(2):77-84.

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225.

Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 15;95(12):786-794.

Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18): e6696.

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):29-41.

## INTERVENTI PSICOSOCIALI

---

### Premessa

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

Gli interventi psicosociali per i bambini e gli adolescenti con ASD variano in base alle cornici teoriche, alle procedure operative e ai contesti di attuazione. Attualmente non sono ancora del tutto comprese le misure di efficacia e i dettagli dei meccanismi attraverso cui i diversi interventi agiscono (Hyman *et al.*, 2020; Dawson & Zanolli, 2003; Kolb & Gibb, 2011; Sandbank *et al.*, 2019; Smith & Iadarola, 2015; Tachibana *et al.*, 2017; Howlin *et al.*, 2005; Lai *et al.*, 2014). Recentemente, Sandbank e collaboratori (2019) hanno pubblicato una revisione sistematica e metanalisi sugli effetti degli interventi non farmacologici disegnati per i bambini con diagnosi di disturbo dello spettro autistico. Gli autori hanno codificato gli interventi in base alle tecniche specifiche utilizzate e agli approcci teorici sottostanti identificando sette tipologie di intervento precoce: interventi comportamentali, interventi evolutivi, interventi comportamentali evolutivi naturalistici (ICEN), Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children (TEACCH), interventi sensoriali, interventi assistiti con animali e interventi basati sulla tecnologia. Gli autori hanno evidenziato che quando la stima dell'effetto è limitata ai disegni di studio controllati e randomizzati e agli esiti per i quali non c'era rischio di bias, nessun tipo di intervento ha mostrato effetti significativi su alcun esito.

In letteratura, diversi autori hanno tentato di raggruppare gli interventi psicosociali nel campo dell'autismo e, soprattutto per gli studi che hanno analizzato, attraverso la metanalisi, i risultati provenienti da diversi studi, i criteri adottati per il raggruppamento rappresentano un punto cruciale. I ricercatori che hanno operato in questo campo di ricerca hanno proposto diversi sistemi di tassonomia in base agli scopi dei loro studi. Ospina e collaboratori (2008) hanno presentato un raggruppamento identificando otto grandi tipi di interventi che vanno dagli approcci comportamentali a quelli evolutivi: Interventi di Analisi del Comportamento Applicata, interventi incentrati sulla comunicazione, contemporary ABA, modelli evolutivi, programmi di intervento ambientale, programmi integrativi, interventi sensomotori e interventi di sviluppo delle abilità sociali. Howlin e collaboratori (Howlin *et al.*, 2009) hanno raggruppato una serie di interventi precoci in diverse categorie: programmi basati su principi comportamentali (ad esempio, Smith *et al.*, 2000), interventi incentrati sulla comunicazione (ad esempio, Green *et al.*, 2010) e che impiegano strategie di sviluppo/educative (ad esempio, Dawson *et al.*, 2010). Tachibana e collaboratori (2017) hanno classificato gli interventi per bambini in età prescolare in base al loro approccio: comportamentale, incentrato sulla comunicazione sociale e sullo sviluppo multimodale. Lai e collaboratori (2014) hanno codificato gli interventi comportamentali

ed educativi descrivendo gli approcci comprensivi (rivolti ad un'ampia gamma di abilità attraverso programmi intensivi a lungo termine) e quelli focalizzati (mirati ad ambiti specifici), e hanno classificato gli interventi in cinque categorie complementari: interventi basati sull'ABA, interventi basati sull'insegnamento strutturato, interventi mirati su specifiche abilità (targeted-skill based intervention), interventi comportamentali mirati per l'ansia e l'aggressività e interventi precoce mediati dai genitori. Volkmar e collaboratori (2014) hanno distinto quattro gruppi di interventi (comportamentali, educativi, comunicativi o di altro tipo) e Smith & Iadarola (2015) hanno raggruppato gli interventi in base ai loro principi teorici e agli elementi pratici. Gli approcci teorici consistevano in modelli ABA e modelli socio-pragmatici dello sviluppo (chiamati anche modelli evolutivi) (Smith *et al.*, 2011; Ingersoll *et al.*, 2005), mentre gli elementi pratici includevano l'ambito di applicazione (classificato in comprensivo o focalizzato), la modalità (classificata in intervento con il bambino o con i genitori) e gli obiettivi dell'intervento (ad esempio il linguaggio).

Nell'ambito del processo di sviluppo della presente Linea Guida, i membri del Panel sono stati chiamati a segnalare gli interventi per i quali erano interessati a valutare le prove di efficacia. I developers hanno redatto un elenco di interventi psicosociali tratti da linee guida di pratica clinica esistenti e il Chair ha invitato i membri del Panel a identificare le voci mancanti o non applicabili al contesto italiano. I membri del Panel sono stati chiamati a organizzare gli interventi psicosociali in macrocategorie, sulla base della loro esperienza e dei riferimenti di letteratura. In assenza di un consenso, il Chair ha incaricato un sottogruppo di lavoro composto da tre esperti di avanzare una proposta di raggruppamento e supportare l'ERT nella codifica della letteratura. Tre membri esperti hanno redatto una prima versione del raggruppamento identificando alcune macrocategorie e il Chair ha valutato l'elenco degli interventi tratti dalle linee guida esistenti per identificare gli interventi psicosociali che non potevano essere agevolmente inseriti nel raggruppamento proposto dai membri esperti. È stato quindi elaborato un elenco di quesiti clinici che sono successivamente stati sottoposti al rating di prioritizzazione da parte dei membri del Panel. Sono stati selezionati i primi nove quesiti sugli interventi psicosociali e l'elenco completo dei quesiti è stato reso pubblico. Attraverso il processo di consultazione pubblica gli Stakeholder sono stati invitati a fornire commenti. I membri esperti sono stati chiamati a perfezionare il raggruppamento ed elencare nel dettaglio gli interventi inclusi in ciascun quesito. Nell'ambito di questo processo, alcuni interventi psicosociali sono stati ridistribuiti tra i vari quesiti o eliminati. Tale riorganizzazione degli interventi è stata sottoposta a tutti i membri del Panel raccogliendo conferme o richieste di chiarimenti per giungere ad una approvazione finale. Alcune difficoltà di metanalisi hanno reso necessaria un'ulteriore verifica delle attività a seguito della quale un quesito è stato modificato attraverso l'eliminazione di un intervento che era stato presentato come quesito isolato e non era stato prioritizzato dai membri del Panel. Per evitare deviazioni dal metodo, il Panel ha congiuntamente e formalmente approvato l'eliminazione del PICO relativo all'utilizzo di "interventi per comportamenti specifici". Il Panel è stato poi chiamato ad esprimersi sul quesito da includere in sostituzione di quello eliminato scegliendo tra i primi due quesiti che erano risultati esclusi (entrambi i quesiti hanno ricevuto uno stesso punteggio). I primi due quesiti tra quelli esclusi erano:

- "In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare Cognitive Behavior Therapy (CBT) vs non utilizzare CBT?"

- “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare l'intervento evolutivo focalizzato individuale *vs* non utilizzare l'intervento evolutivo focalizzato individuale?”

I membri del Panel sono stati chiamati a discutere e ad esprimere la loro preferenza. Le attività sono state discusse attraverso videoconferenze dedicate e il processo è stato interamente monitorato dal QA. Il Panel ha votato dando l'indicazione ad includere il quesito “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare Cognitive Behavior Therapy (CBT) *vs* non utilizzare CBT?”. Il coordinatore ha incaricato i membri esperti sulla tematica oggetto del quesito di produrre una lista di esiti specifici per questo quesito che è stata resa nota ai membri del Panel per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche. La versione finale degli esiti è stata approvata e trasmessa all'ERT. La lista dei nove quesiti è riportata in tabella 13. Il raggruppamento degli interventi, basato sulla lista dei nove quesiti, è riportato in tabella 14.

**Tabella 13. Quesiti su interventi psicosociali**

Quesiti
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) <i>vs</i> non utilizzare interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'ABA?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) <i>vs</i> non utilizzare interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) comprensivi individuali <i>vs</i> non usare ICEN?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) focalizzati individuali <i>vs</i> non utilizzare ICEN?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi educativi comprensivi <i>vs</i> non utilizzare interventi educativi comprensivi?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi evolutivi comprensivi <i>vs</i> non utilizzare interventi evolutivi comprensivi?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare Interventi comunicativi per la comunicazione e l'interazione sociale <i>vs</i> non utilizzare Interventi comunicativi per la comunicazione e l'interazione sociale?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi con i genitori <i>vs</i> non utilizzare interventi con i genitori?
In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare CBT <i>vs</i> non utilizzare CBT?

**Tabella 14. Raggruppamento degli interventi**

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

Sei categorie di interventi rivolti a bambini e adolescenti sono state definite sia in base all'ambito di applicazione che al quadro teorico. Le due opzioni per l'ambito di applicazione sono **intervento comprensivo** (cioè interventi rivolti ad un'ampia gamma di abilità come quelle cognitive, linguistiche, sensomotorie e di adattamento) o **intervento focalizzato** (cioè interventi rivolti a comportamenti specifici).

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

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

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

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

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

## Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'ABA

### Priorità del quesito

L'approccio comprensivo individuale basato sui principi ABA è un tipo di trattamento psicosociale basato sui principi del comportamentismo che usa diverse tecniche, tra cui il condizionamento classico ed il condizionamento operante, per favorire il cambiamento di comportamenti di rilevanza sociale. L'intervento ABA fu proposto da Ivar Lovaas nel 1987 (Lovaas, 1987). Le competenze target che vengono interessate dall'intervento ABA sono scelte in base alle aree funzionali del bisogno del bambino e vengono affrontate, specialmente all'inizio della terapia, tramite un approccio altamente strutturato nel contesto isolato di un'interazione a uno a uno con il terapeuta.

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

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

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

Gli interventi che il Panel della presente Linea Guida ha considerato come interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'ABA sono i seguenti:

1. Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI)
2. Lovaas Model of Applied Behavior Analysis
3. Comprehensive Behavior-analytic Intervention

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**. Dalla ricerca sistematica della letteratura, l'ERT ha recuperato 2130 citazioni. Delle 1298 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, un unico studio clinico randomizzato ha soddisfatto i criteri di inclusione (Smith *et al.*, 2000). Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti ed ha arruolato 28 partecipanti (14 dei quali con una diagnosi di autismo e 14 con una diagnosi di Disturbo Pervasivo dello Sviluppo non altrimenti specificato, con una media di età pari a tre anni circa). Lo studio confrontava il programma Early Intensive Behavior Intervention (EIBI) con un gruppo sottoposto a trattamento "as usual" consistente in un trattamento basato sul *parent-training*. La durata dell'intervento era di circa tre anni e consisteva di circa 24,5 ore di media alla settimana di trattamento individuale per un anno, riducendo gradualmente le ore nei successivi uno o due anni. Rispetto all'intervento di Lovaas (1987), a cui questo trial fa riferimento, l'intervento sperimentale di Smith e collaboratori (2000) era meno intensivo. Le scale usate per valutare gli esiti erano: le scale Bayley e Stanford Binet, la scala Vineland, la scala Reynell e la Child Behavior Checklist. I partecipanti con diagnosi di disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, indipendentemente dal trattamento a cui erano stati randomizzati, hanno avuto risultati migliori rispetto ai partecipanti con diagnosi di autismo.

Nel corpo di letteratura reperito, non sono stati individuati dati per tutti gli esiti indicati dai membri del Panel. In particolare, non sono stati individuati dati per gli esiti: Sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Funzionamento Globale/Miglioramento Globale; Attenzione condivisa, Qualità della vita, Dis-regolazione emotiva (Irritabilità), Processamento sensoriale, Imitazione, Abilità motorie, Intenzionalità comunicativa, Stress genitori. Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per età, disturbo di linguaggio e disabilità intellettiva.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato. Si ricorda che nei trial clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard".

### Effetti desiderabili e indesiderabili

#### Comunicazione ed interazione sociale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con VABS-communication. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,28 DS (IC95% da -0,47 a 1,02); qualità delle prove molto bassa.

Commento: Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento standard potrebbe migliorare il sintomo *core* Comunicazione/Interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità adattive

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con VABS-Composite. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,11 DS (IC95% da -0,64 a 0,85); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento standard potrebbe migliorare le abilità adattive ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con scala Reynell-total. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,63 DS (IC95% da -0,13 a 1,39); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento standard potrebbe migliorare le abilità di linguaggio ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio espressivo

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

#### Abilità di linguaggio recettivo

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

#### Abilità cognitive

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

## Comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con Child Behavior Checklist. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,23 DS (IC95% da -0,97 a 0,52); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento standard potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Sono stati inoltre presi in considerazione, come risultato della ricerca della letteratura, un altro studio RCT che non soddisfaceva i criteri di inclusione per il tipo di confronto ma relativo all'intervento EIBI (Sallows & Graupner, 2005) e due revisioni sistematiche sugli interventi ABA che includevano anche studi non randomizzati (Makrygianni *et al.*, 2018; Reichow *et al.*, 2018). Di seguito una descrizione sintetica degli studi:

- Sallows & Graupner, 2005. Lo studio randomizzava 24 bambini che ricevevano un intervento EIBI diretto da clinici ed un gruppo di controllo EIBI diretto dai genitori per quattro anni. Nel primo anno il gruppo EIBI diretto dai clinici riceveva una media di 38,6 ore settimanali di terapia 1:1, mentre il gruppo diretto dai genitori riceveva una media di 31,6 ore settimanali di terapia 1:1 con minore supervisione. Confrontando i risultati post-trattamento tra i due gruppi, il braccio sperimentale non è risultato migliore del braccio di controllo in nessun esito. In particolare, la terapia diretta dai genitori non sembrava migliore della terapia diretta dai clinici per i sintomi *core* comunicazione ed interazione sociale (VABS-communication; SMD -0,25; IC95% da -1,08 a 0,57), abilità di linguaggio espressivo (Reynell-expressive; SMD -0,19; IC95% da -1,02 a 0,63), abilità di linguaggio recettivo (Reynell-comprehension; SMD -0,30, IC 95% da -1,13 a 0,53), Cognizione (dove era stata effettuata la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-R e Wechsler Intelligence Scale for Children-III in 20 pazienti più grandi di età e la scala Bayley II in tre bambini più piccoli; SMD -0,22; IC95% da -1,05 a 0,61), mentre la terapia diretta dai clinici risultava non significativamente migliore della terapia diretta dai genitori per abilità adattive (VABS-Adaptive Behavior Composite; SMD 0,10; IC95% da -0,73 a 0,92).
- Reichow *et al.*, 2018. Revisione Cochrane che analizza i risultati di studi sperimentali randomizzati e non randomizzati, includendo cinque trials (219 bambini). Reichow e collaboratori (2018), trovavano che EIBI migliorava il comportamento adattivo (VABS; n.5 studi, 202 partecipanti MD 9,58; IC95% da 5,57 a 13,60, qualità delle prove bassa), non migliorava la gravità dei sintomi *core* dell'autismo (n.2 studi, 81 partecipanti, SMD -0,34; IC95% da -0,79 a 0,11, qualità delle prove molto bassa), migliorava IQ (n.5 studi, 202 partecipanti, MD 15; IC95% da 9,29 a 21,59, qualità delle prove bassa), migliorava il linguaggio espressivo (n.4 studi, 165 partecipanti, SMD 0,51; IC95% da 0,12 a 0,90, qualità delle prove bassa), il linguaggio recettivo (n.4 studi, 164 partecipanti, SMD 0,55, IC95% da 0,23 a 0,87, qualità delle prove bassa), non migliorava il comportamento (n.2 studi, 67 partecipanti, SMD -0,58; IC95% da -1,24 a 0,07, qualità delle prove molto bassa).

- Makrygianni *et al.*, 2018. Revisione che include studi sperimentali e studi osservazionali, che effettua valutazioni di efficacia sulla base di analisi pre-post e non sulla base della comparazione tra bracci di intervento e di controllo, e che include 29 studi (831 bambini). Makrygianni e collaboratori (2018) trovavano che le terapie ABA miglioravano le abilità intellettive (n.21 studi, 533 partecipanti Hedges'g = 0,74; IC95% da 0,28 a 1,21); la comunicazione (n.12 studi, 287 partecipanti, Hedges'g = 0,65; IC95% da 0,44 a 0,87), il linguaggio espressivo (n.6 studi, 135 partecipanti, Hedges'g = 0,74; IC95% da 0,28 a 1,21), il linguaggio recettivo (n.6 studi, 135 partecipanti, Hedges'g = 0,60; IC95% da 0,24 a 0,96), IQ test non-verbale (n.10 studi, 273 partecipanti, Hedges'g = 0,46; IC95% da 0,21 a 0,72), le abilità adattive (n.17 studi, 530 partecipanti, Hedges'g = 0,42; IC95% da 0,18 a 0,66), la socializzazione (n.12 studi, 287 partecipanti, Hedges'g = 0,44; IC95% da 0,28 a 0,61).

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

## Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

## Giustificazione

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

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

Nel formulare il proprio giudizio, il Panel ha tenuto conto che nonostante la disponibilità di un unico studio clinico randomizzato controllato (Smith *et al.*, 2000 -si tratta dell'unico studio randomizzato individuato anche nella review di Reichow *et al.*, 2018) vi fossero prove a supporto dell'efficacia dell'intervento provenienti da studi non randomizzati inclusi in due revisioni sistematiche sulla tematica (Reichow *et al.*, 2018; Makrygianni *et al.*, 2018).

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

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Il Panel riconosce che la letteratura disponibile considerata include bambini di età prescolare (non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo).

### **Considerazioni per l'implementazione**

Il Panel ha ampiamente discusso il tema della fattibilità dell'implementazione dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. Si sottolinea che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei contesti di implementazione. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

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

L'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

### **Monitoraggio e valutazione**

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

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

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

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

### **Priorità della ricerca**

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

## Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA

### Priorità del quesito

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

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

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

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

- Discrete Trial Training
- Positive Behavior Support
- Antecedent-based Interventions
- Differential Reinforcement
- Extinction
- Functional Behavior Assessment
- Modeling
- Prompting
- Reinforcement
- Task Analysis

Il gruppo dei sopracitati interventi è stato organizzato distinguendo i modelli terapeutici (Discrete Trial Training e Positive Behavior Support) dalle strategie terapeutiche che possono essere incluse nella cornice degli Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA ma che possono essere individuati anche in altri interventi (Antecedent-based Interventions, Differential Reinforcement, Extinction, Functional Behavior Assessment, Modeling, Prompting, Reinforcement, Task Analysis). L'ERT ha ritenuto che per i modelli terapeutici fosse possibile

individuare studi RCT da inserire nella valutazione GRADE mentre ha valutato che non fosse possibile differenziare le strategie per quello che è il loro effetto specifico all'interno degli Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA. Le strategie terapeutiche sono state esplorate attraverso la valutazione di revisioni sistematiche.

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Dalla ricerca sistematica della letteratura, l'ERT ha recuperato 1098 citazioni. Delle 864 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, tre studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione (Espanola, 2017; Hamdan, 2018; Sanders *et al.*, 2020), di cui due effettuati in USA ed uno in Giordania, due su pazienti seguiti in ambulatorio ed uno su pazienti ricoverati. Di seguito è riportata una descrizione sintetica dei tre studi inclusi:

- Espanola, 2017. Lo studio randomizzava 20 bambini con ASD (tre anni di età media) a due interventi diversi: uno sperimentale come il Motor and Vocal Imitation Assessment (nove bambini) ed uno considerato come un trattamento as usual: Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program (11 bambini). In media venivano svolte da due a quattro sessioni al giorno, ogni sessione consisteva in cinque prove con un totale di 20 prove al giorno. Lo studio consisteva in una media di 70 sessioni, della durata di circa 15 minuti. La diagnosi era effettuata da uno psicologo esperto e corroborata dall'uso di scale quali ADOS e Social Responsiveness Scale. Il 16% dei partecipanti era di sesso femminile.
- Hamdan, 2018. Lo studio randomizzava 26 bambini (età compresa tra 6-11 anni) ad effettuare un trattamento di 12 settimane con *Discrete Trial Training* o a nessun intervento. Il trattamento consisteva in tre sessioni la settimana di circa 35 minuti l'una. Circa i 2/5 della popolazione era di sesso femminile.
- Sanders *et al.*, 2020. Un RCT finanziato da Health Resources and Services Administration of the U.S. Department of Health and Human Services. Randomizzava 36 partecipanti con ASD (età media 11 anni e circa 1/5 di sesso femminile) ospedalizzati per motivi medici e psichiatrici ad effettuare un ABA assessment rapido (latency-based functional analysis) seguito da un trattamento effettuato per una media di 11 giorni, oppure ad un non intervento.

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

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per genere, età, disturbo di linguaggio e disabilità intellettiva.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (69 partecipanti): Espanola, 2017; Hamdan, 2018; Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con MacArthur Communicative Development Inventory; Hamden scale of non-verbal communication skills; Autism Behavior Checklist-social withdrawal. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 2,95 DS (IC95% da -0,04 a 5,94); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

### Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

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

### Comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (36 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con Perceptions of Care: "Did the Patient's Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?". I risultati dell'analisi indicano un valore di RR 0,92 (IC95% da 0,60 a 1,43); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul comportamento, ma le prove sono molto incerte.

### Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (43 partecipanti): Espanola, 2017; Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con la Media delle abilità globali acquisite; Clinical Global Impressions Severity (CGI-S). I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,04 DS (IC95% da 0,39 a 1,69); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero migliorare il funzionamento globale, ma le prove sono molto incerte.

### Imitazione

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (20 partecipanti): Espanola, 2017. L'esito è stato valutato con Motor and Vocal Imitation Assessment Composite score. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,76 DS (IC95% da -0,16 a 1,68); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero migliorare l'imitazione, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (23 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con Aberrant Behavior Checklist-inappropriate speech. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,25 DS (IC95% da -0,58 a 1,08); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero migliorare le abilità di linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Dis-regolazione emotiva (irritabilità)

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (23 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con Aberrant Behavior Checklist-irritability. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,21 DS (IC95% da -0,61 a 1,04); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero non ridurre la disregolazione emotiva, irritabilità, ma le prove sono molto incerte.

#### Ritenzione in trattamento

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

Sono state inoltre considerate n.4 revisioni sistematiche (Aljehany, 2018; Martinez *et al.*, 2016; Qi *et al.*, 2018; Rivera *et al.*, 2019) sull'impatto di strategie terapeutiche che sono presenti non solo nell'ABA, ma sono trasversali a vari interventi e che non sono state studiate con RCT ma con studi a caso singolo. In generale, le strategie terapeutiche sono risultate utili, soprattutto in ambiente scolastico, per ridurre i "challenging behaviours". Martinez e collaboratori (Martinez *et al.*, 2016) hanno effettuato una revisione su 26 studi che includevano 44 bambini esposti a varie strategie, comprese Antecedent-based, Function-based, Reinforcement e le hanno trovate efficaci nel diminuire i comportamenti target esibiti dai pazienti. Specifiche strategie terapeutiche valutate nelle revisioni sono state:

- **PROMPTING:** si tratta di un'azione intrapresa per supportare direttamente il bambino nel completamento di un compito. Si tratta di una tecnica utilizzata anche in ambito educativo, con bambini e adolescenti. Aljehany (2018) ha revisionato 17 studi

di casi singoli su interventi di video prompting che includevano 54 partecipanti, di cui la maggior parte erano di sesso maschile (85%), minorenni (61%) e con disabilità intellettiva (61%). L'intervento era per lo più di video prompting solamente, senza risposta e correzione dell'errore (70%). I risultati riportano come efficace l'intervento di video prompting per aumentare il funzionamento globale dei partecipanti, soprattutto adolescenti e adulti.

- **VIDEO MODELING:** Qi e collaboratori (Qi *et al.*, 2018) riportano una revisione sistematica di case reports sull'utilizzo di interventi di video modeling per migliorare le capacità di comunicazione sociale per gli individui con disturbi dello spettro autistico. Dei 24 studi ritrovati dalla ricerca, 18 hanno avuto una buona valutazione metodologica e sono stati presentati. In questi studi, il 53% dei partecipanti presentavano ASD, dei quali l'86% era di sesso maschile e con un'età media di sette anni. Questa revisione riportava che il 74% degli studi dimostrava un effetto moderato o forte per il video modeling nel miglioramento delle abilità sociocomunicative nei partecipanti con ASD.
- **ANTECEDENT-BASED INTERVENTIONS:** Rivera e collaboratori (Rivera *et al.*, 2019) ha condotto una revisione sistematica su 40 studi per valutare i tipi di interventi scolastici comunemente usati per gli adolescenti (dai 10 ai 21 anni, di cui il 70% tra 10 e 13 anni) per ridurre i comportamenti problematici. Gli Antecedent-based Interventions erano più comunemente usati all'interno dell'ambiente scolastico. Le strategie Antecedent-based Interventions erano accettate e fattibili all'interno dell'ambiente scolastico, con effetti sull'efficacia da moderati a forti. La maggior parte delle evidenze sono in una fascia di età limitata e più ricerca andrebbe effettuata per fasce di età minori ai 10 o maggiori ai 13 anni.

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

## Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

## Giustificazione

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

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

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo.

Il Panel riconosce che le limitate evidenze riguardano differenti fasce di età e differenti contesti/*setting*. Le evidenze riguardano principalmente la fascia di età tra i 6 e gli 11 anni. Inoltre, uno studio è stato condotto in bambini che erano ricoverati in ospedale e la generalizzabilità dei risultati è incerta.

### **Considerazioni per l'implementazione**

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

Si sottolinea che l'utilizzo degli interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA deve essere personalizzato e calibrato sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei contesti di implementazione. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

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

L'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati, in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

Il Panel osserva che l'intervento focalizzato individuale basato sui principi dell'ABA è stato sperimentato in *setting* ospedalieri (Sanders *et al.*, 2020) e considerando diverse procedure di presentazione degli stimoli (Espanola, 2017).

### **Monitoraggio e valutazione**

Il Panel sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del

comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

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

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

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

### **Priorità per la ricerca**

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

## **Interventi naturalistici evolutivi comportamentali (ICEN) comprensivi individuali**

### **Priorità del quesito**

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

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

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

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

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

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Dalla ricerca sistematica della letteratura, il gruppo di revisioni sistematica ha recuperato 2610 citazioni. Quindici documenti, corrispondenti a otto studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione. (Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019, Morgan *et al.*, 2018, Rezaei *et al.*, 2018, Rogers *et al.*, 2019, Rogers *et al.*, 2012, Vernon *et al.*, 2019, Xu *et al.*, 2018). Gli studi (624 partecipanti) confrontavano ICEN comprensivo individuale con treatment as usual (TAU) o nessun intervento. In particolare:

- n. 4 studi mettevano a confronto l'ESDM *vs* TAU (Dawson *et al.*, 2010, Rogers *et al.*, 2012, Xu *et al.*, 2018, Rogers *et al.*, 2019);
- n. 1 studio metteva a confronto lo SCERTS *vs* TAU (Morgan *et al.*, 2018);
- n. 3 studi valutavano l'efficacia del PRT (Gengoux *et al.*, 2019; Rezaei *et al.*, 2018 Vernon *et al.*, 2019). Di questi, due studi mettevano a confronto il PRT *vs* una condizione di attesa nell'intervento (waitlist condition) (Gengoux *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019) e n.1 studio (Rezaei *et al.*, 2018) metteva a confronto il PRT + il Risperidone *vs* il solo Risperidone.

Nessuno studio valutava l'efficacia di:

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

La maggior parte degli studi inclusi erano condotti in USA (75%), seguita da Cina (12,5%) e Iran (12,5%). L'età media dei partecipanti era di 45 mesi (range di età 12 mesi -12 anni). In dettaglio: Dawson e collaboratori (Dawson *et al.*, 2010) includeva bambini in un range di età di 18-30 mesi; Xu e collaboratori (Xu *et al.*, 2018) di 24-60 mesi; Rogers e collaboratori (Rogers *et al.*, 2019) di 14-24 mesi; Rogers e collaboratori (Rogers *et al.*, 2012) di 12-24 mesi; Vernon e collaboratori (Vernon *et al.*, 2019) includeva bambini di 18-56 mesi; Gengoux e collaboratori (Gengoux *et al.*, 2019) di 24-60 mesi; Morgan e collaboratori (2018) di 80 mesi; Rezaei e collaboratori (Rezaei *et al.*, 2018) di 145 mesi. La durata media degli interventi era di 7,4 mesi (range 2-24 mesi).

Il *setting* di intervento era interamente a casa per tre studi (Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2019, Gengoux *et al.*, 2019), in clinica per due studi (Rezaei *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012), parte in clinica e parte in casa con differenti fasi in due studi (Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018), uno a scuola (Morgan *et al.*, 2018) e in uno studio il *setting* non era specificato (Rezaei *et al.*, 2018). La diagnosi di autismo era posta utilizzando l'ADOS e il DSM-IV (Dawson *et al.*, 2010); l'ADOS-T e il giudizio clinico conseguente ad osservazione da parte di due operatori indipendenti (Rogers *et al.*, 2012); la CARS (Chinese version of Childhood Autism Rating Scale- versione 2002) e il DSM-5 (Xu *et al.*, 2018); l'ADOS-T e il DSM IV (Rogers *et al.*, 2019); il DSM-IV (Morgan *et al.*, 2018); l'ADOS-2 e il DSM-5 (Vernon *et al.*, 2019); l'ADI-R e l'ADOS (Gengoux *et al.*, 2019); il DSM-5 (Rezaei *et al.*, 2018). Uno studio riportava come criterio di inclusione un IQ>35 misurato

con la Mullen Scales of Early Learning (Dawson *et al.*, 2010). Due studi prevedevano un quoziente di sviluppo alla Mullen-Developmental Quotient  $\geq 35$  (Rogers *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2019). In Rezaei e collaboratori (2019), l'IQ richiesto tra i criteri di inclusione dei partecipanti era  $>70$ . Nessun criterio di inclusione è stato definito per l'IQ in diversi studi: Morgan *et al.*, 2018; Gengoux *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018. In relazione alle abilità di linguaggio, in uno studio (Gengoux *et al.*, 2019), i criteri di inclusione per i partecipanti comprendevano, a differenza degli altri studi, che i bambini avessero un ritardo nelle capacità di linguaggio e nello specifico: di almeno 1 deviazione standard sotto la media dei bambini con due e tre anni di età e di 2DS sotto la media dei bambini di quattro anni di età e di 3DS sotto la media dei bambini di cinque anni di età per abilità di linguaggio espressivo (misurata con la "Preschool Language Scale" V edizione (Gengoux *et al.*, 2019)). Gli altri studi non riportavano specifici criteri di inclusione per le capacità di linguaggio.

Per ogni esito selezionato dai membri del Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**.

Non sono stati reperiti dati per gli altri esiti critici votati dal Panel: Qualità della vita, Intenzionalità comunicativa e Processamento sensoriale

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi i n.5 RCT (417 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Rezaei *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con VABS I e II (communication-socialization); Modified ADOS Social Affect; Classroom Measure of Active Engagement-Social Interaction; Brief Observation of Social Communication Change; Social Responsiveness Scale-2-Social Communication; Aberrant Behavior Checklist-social withdrawal. È stato considerato un follow up: intervallo 2-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,01 DS (IC95% da -0,42 a 0,4); qualità delle prove molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

### Comunicazione e interazione sociale valutata dal genitore

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (23 partecipanti): Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le scale: VABS II (communication-socialization). È stato considerato

un-follow up: intervallo sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,1 DS (IC95% da 0,21 a 1,19); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

#### Comunicazione e interazione sociale valutata dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (197 partecipanti): Morgan *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con le scale: Social Responsiveness Scale; Social Skills Rating System. È stato considerato un follow up: intervallo otto mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0,56 DS (IC95% da 0,27 a 0,85); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

#### Pattern di comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi valutati dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (177 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.* 2012; Razaei *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con le scale: Repetitive Behavior Scale; ADOS-restrictive and repetitive; Aberrant Behavior Checklist-stereotypic behavior. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a -0,12 DS (IC95% da 0-0,42 a 0,18); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare il sintomi *core* comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi, ma le prove sono molto incerte.

#### Comportamento valutato dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT: Morgan *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala Social Skills Rating System-problem behaviours. È stato considerato un follow up: intervallo otto mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,38 DS (IC95% da -0,66 a 0,09); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità adattive valutata dal clinico/ricercatore

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (420 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Morgan *et al.*, 2018; Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le scale VABS I e II e VABS-II-composite score. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,22 DS (IC95% da -0,14 a 0,58); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità adattive, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità adattive valutate dal genitore

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

#### Stress dei genitori valutato dai genitori

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (16 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con la scala Questionnaire on Resources and Stress- total parenting stress. È stato considerato un follow up: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,3 DS (IC95% da -1,3 a 0,69); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore al follow up di tre mesi) potrebbe migliorare lo stress dei genitori, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 CRT (202 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Vernon *et al.*, 2019; Rogers *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le seguenti scale: Mullen Scales of Early Learning; Preschool Language Scale-5. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,27 DS (IC95% da -0,08 a 0,62); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio, ma le prove sono molto incerte.

#### Funzionamento/miglioramento globale valutato dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (228 partecipanti): Gengoux *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con le scale: ADOS-Severity Score; CARS-Chinese version-behavioral rating scale; ADOS-2-Calibrated Severity Score; CGI-S, Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I). È stato considerato un follow up: intervallo 2-24 mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0,21 DS (IC95% da -0,49 a 0,9); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe non migliorare il funzionamento/miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

#### Funzionamento/miglioramento globale valutata dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (197 partecipanti): Morgan *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala Behavior Rating Inventory of Executive Function Teacher form-Global Executive Composite. È stato considerato un follow up: intervallo otto mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,4 DS (IC95% da -0,69 a -0,11); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il funzionamento/miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

#### Attenzione condivisa valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (171 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con la scala: Joint attention-orienting to social, nonsocial, joint attention stimuli. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,07 DS (IC95% da -0,23 a 0,37); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sull'attenzione condivisa, ma le prove sono molto incerte.

#### Imitazione valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (98 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con la scala Imitative Sequences (Rogers *et al.*, 2003). È stato considerato un follow up: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,24 DS (IC95% da -0,16 a 0,63); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare l'imitazione, ma le prove sono molto incerte.

#### Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (34 partecipanti): Razaee *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala Aberrant Behavior Checklist-Irritability. È stato considerato un follow up: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,09 DS (IC95% da -0,76 a 0,58); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare la dis-regolazione emotiva (irritabilità), ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio recettivo valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n. 4 RCT (363 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le scale: Mullen Scales of Early Learning- receptive; Language; MacArthur Communicative Development Inventory-words and gestures; The Peabody Picture Vocabulary Test Fourth Edition. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,22 DS (IC95% da -0,2 a 0,65); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità cognitive valutate dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (288 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Gengouz *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019; Rogers *et al.*, 2019. L'esito è stato

valutato con Mullen Scales of Early Learning Developmental Quotient. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,21 DS (IC95% da -0,13 a 0,54); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità cognitive, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio espressivo valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi i seguenti n.5 RCT (406 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Morgan *et al.*, 2018; Gengoux *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le scale: Expressive One-Word Picture Vocabulary Test; Expressive Vocabulary Test 2; Mullen Scales of Early Learning-expressive language, MacArthur Communicative Development Inventory-prod 680/396 words; Preschool Language Scale 5-expressive standard score; Mullen Scales of Early Learning-expressive language skills. È stato considerato un follow up: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,29 DS (IC95% da 0,02 a 0,56); qualità delle prove: bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio espressivo.

#### Abilità motorie valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (68 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con le scale: Mullen Scales of Early Learning-fine motor, VABS-motor skills). È stato considerato un follow up: intervallo 6-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a 0,65 DS (IC95% da 0,16 a 0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità motorie, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità motorie valutata dal genitore

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (23 partecipanti): Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con la scala VABS-motor skills. È stato considerato un follow up: intervallo sei mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,82 a 0,82); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità motorie, ma le prove sono molto incerte.

#### Ritenzione in trattamento

Per questo esito sono stati considerati n.8 RCT (611 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Razaee *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018. È stato considerato un follow up: intervallo 2-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un RR pari a 1,02 (IC95% da 0,94 a 1,11); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul

numero di partecipanti che completano lo studio (ritenzione in trattamento), ma le prove sono molto incerte.

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

- età: tutti gli studi includono bambini di età compresa fra i 12 mesi e 6 anni e uno studio (Rezaei *et al.*, 2018) include bambini di 12 anni
- IQ: in uno studio (Rezaei *et al.*, 2018) vi era un IQ>70; gli altri includevano un IQ >35 o non era specificato
- capacità linguistiche: uno studio (Gengoux *et al.*, 2019) indicava come criterio di inclusione per i partecipanti un ritardo del linguaggio di almeno 1DS sotto la media dei bambini con due e tre anni di età e di 2DS sotto la media dei bambini di quattro anni di età e di 3DS sotto la media dei bambini di cinque anni di età per abilità di linguaggio espressivo (misurata con la Preschool Language Scale 5). Gli altri studi non riportavano specifici criteri di inclusione per le capacità di linguaggio

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

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

## Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) comprensivi individuali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

## Giustificazione

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

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

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

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

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

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

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

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Il Panel osserva come gli studi individuati non includessero partecipanti di età maggiore di 12 anni. L'età media dei partecipanti era di 45 mesi (range di età 12 mesi -12 anni). In particolare:

- Rogers *et al.*, 2012: range di età di 12-24 mesi
- Rogers *et al.*, 2019: range di età di 14-24 mesi
- Dawson *et al.*, 2010: range di età di 18-30 mesi
- Vernon *et al.*, 2019: range di età includeva bambini di 18-56 mesi
- Xu *et al.*, 2018: range di età di 24-60 mesi
- Gengoux *et al.*, 2019: range di età di 24-60 mesi
- Morgan *et al.*, 2018: range di età di 80 mesi
- Rezaei *et al.*, 2018: range di età di 145 mesi.

### **Considerazioni per l'implementazione**

Il Panel ha valutato la letteratura relativa ai seguenti interventi:

- Early Start Denver Model

- Social Communication Emotional Regulation Transactional Support
- Pivotal response training

Il Panel riconosce che la scelta del modello ICEN più appropriato per il singolo bambino deve essere fatta in base all'età del destinatario tenuto conto delle indicazioni metodologiche di ciascun modello.

Il Panel ha ampiamente discusso il tema della fattibilità dell'implementazione dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

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

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

L'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

### **Monitoraggio e valutazione**

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

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

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

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

### **Priorità della ricerca**

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

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

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

## Interventi naturalistici evolutivi comportamentali (ICEN) focalizzati individuali

### Priorità del quesito

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

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

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

Recenti revisioni sistematiche mostrano risultati a favore degli interventi focalizzati per quanto riguarda l'attenzione condivisa, l'imitazione ed il gioco sociale in bambini con ASD in età prescolare (Murza *et al.*, 2016; Weitlauf *et al.*, 2014). In alcuni interventi basati sul gioco sono stati evidenziati miglioramenti a breve termine nel gioco precoce, nell'imitazione, nell'attenzione condivisa e nelle abilità di interazione. Tuttavia, non è chiaro se questi miglioramenti perdurino nel tempo (Weitlauf *et al.*, 2014). Infine, rimane poco chiaro quale sia la popolazione target ideale per gli ICEN focalizzati individuali, in termini di capacità linguistiche, età, capacità cognitive e gravità della condizione del bambino con ASD (Murza *et al.*, 2016).

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

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

Questa revisione sistematica considera i modelli strutturati di ICEN focalizzato individuale che agiscono su specifiche aree deficitarie del bambino con ASD, quali attenzione condivisa, abilità di gioco simbolico ed imitazione che sono predittive delle abilità linguistiche e sociali successive (Ingersoll *et al.*, 2017; Kasari *et al.*, 2006).

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**. Dalla ricerca sistematica della letteratura, l'ERT ha recuperato 1434 citazioni. Delle 1232 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 94 studi sono stati valutati in full-text, di cui sono stati inclusi 31 articoli, corrispondenti a 16 RCT (796 partecipanti) che utilizzavano ICEN focalizzato:

- n.4 studi (210 partecipanti) (Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Lawton & Kasari., 2012; Shire *et al.*, 2016) valutavano l'efficacia di JASPER;
- n.3 studi (73 partecipanti) (Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Malik, 2016) valutavano l'efficacia di RIT;
- n.9 studi (513 partecipanti) (Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2006; Kasari *et al.*, 2010; Landa *et al.*, 2011; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn & Roeyers, 2014; Wong, 2013) utilizzavano trattamenti che includevano varie combinazioni di *Joint attention*, *Symbolic Play* e *Reciprocal Imitation Training*.

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

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

I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (90 partecipanti): Schertz *et al.*, 2013; Landa *et al.*, 2011; Ingersoll *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con: Matson Evaluation of Social Skills for Individuals with Severe Retardation, Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile, VABS-communication. È stato considerato un follow up: medio di 26 settimane. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a 0,42 DS (IC95% da 0 a 0,84); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la comunicazione, ma le prove sono molto incerte.

### Comportamento

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

### Intenzionalità Comunicativa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (129 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2016; Kasari *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato con: Early Social Communication Scales, Initiating Behavioral requests, Joint attention & shared positive affect & Utterance; Teacher Child Play Interactions-behavioral requests, Classroom observation- initiating requesting spontaneous behavior regulation skills. È stato considerato un follow up medio di nove settimane. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a 0,19 DS (IC95% da -0,17 a 0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare l'intenzionalità comunicativa, ma le prove sono molto incerte.

### Cognizione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (101 partecipanti): Kasari *et al.*, 2006; Landa *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con: Mullen Scales of Early Learning-nonverbal mental age, nonverbal cognition; Reynell Developmental Language Scales Developmental Quotient. È stato considerato un follow up medio di 39 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,44 DS (IC95% da 0,03 a 0,85); qualità delle prove: bassa. Commento: ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la cognizione.

### Attenzione condivisa iniziale e totale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.11 RCT (601 partecipanti): Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Landa *et al.*, 2011; Lawton & Kasari, 2012; Kasari *et al.*, 2006; Warreyn

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

#### Risposta all'attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (212 partecipanti): Kasari *et al.*, 2006; Schertz *et al.*, 2013; Warreyn & Roeyers, 2014. L'esito è stato valutato con: Early Social-Communication Scales - responds joint Attention, responding Joint Attention - Precursors of Joint Attention Measure Video Coding system. È stato considerato un follow up medio di 23 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD di 0,99 DS (IC95% da 0,7 a 1,28); qualità delle prove: bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la risposta all'attenzione condivisa.

#### Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (50 partecipanti): Manhoar *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con Family Interview for Stress and Coping. È stato considerato un follow up medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,26 DS (IC95% da -0,82 a 0,3); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare lo stress genitoriale, ma le prove sono molto incerte.

#### Imitazione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (122 partecipanti): Ingersoll *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2017; Landa *et al.*, 2011; Warreyn & Roeyers, 2014. L'esito è stato valutato con: Unstructured Imitation Assessment-Spontaneous imitation, Motor Imitation Scale, Communication Developmental Inventory-socially engaged imitation, total Imitation (Observation). È stato considerato un follow up medio di 18 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,52 DS (IC95% da 0,03 a 1,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare l'imitazione, ma le prove sono molto incerte.

#### Linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (140 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2006; Landa *et al.*, 2011; Schertz *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: Reynell Developmental Language Scales-expressive language; Mullen Scales of Early Learning-expressive language. È stato valutato un follow up medio di 18,5 settimane. I risultati dell'analisi

indicano un valore di SMD pari a 0,28 DS (IC95% da -0,07 a 0,63); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare il linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (92 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2006; Schertz *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: Reynell Developmental Language Scales-expressive language; Mullen Scales of Early Learning-expressive language. È stato considerato un follow up di 14,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di pari a 0,38 DS (IC95% da -0,05 a 0,82); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare il linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.14 RCT (749 partecipanti): Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2006; Kasari *et al.*, 2012; Kaale *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2017; Landa *et al.*, 2011; Lawton & Kasari, 2012; Manohar *et al.*, 2019; Warreyn & Roeyers, 2014; Schertz *et al.*, 2018; Shire *et al.*, 2017; Wong, 2013. L'esito è stato valutato con numero di partecipanti rimasti in trattamento. È stato considerato un follow up medio di 12,8 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,96 (IC95% da 0,93 a 1,00); qualità delle prove: moderata. Commento: L'ICEN focalizzato individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

Si rimanda [Materiali Supplementari Interventi psicosociali](#) per il dettaglio delle analisi condotte sui sottogruppi e per le considerazioni aggiuntive.

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

### **Raccomandazione**

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

## Giustificazione

Il Panel ha ritenuto che gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili. Il Panel ha rilevato che esiste variabilità sia nella dimensione dell'effetto, sia nella qualità delle prove di efficacia dell'intervento ICEN focalizzato e che per alcuni esiti la dimensione dell'effetto e la qualità delle prove sono maggiori.

Il Panel riconosce che in base a quanto valutato dal clinico, l'ICEN focalizzato individuale potrebbe avere un effetto a favore:

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

## Considerazioni relative ai sottogruppi

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

## Considerazioni per l'implementazione

Il Panel ha valutato la letteratura relativa ai seguenti interventi:

- Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation (Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Lawton & Kasari, 2012; Shire *et al.*, 2016)
- Reciprocal Imitation Training (Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Malik, 2016)
- Trattamenti che includevano varie combinazioni di Joint attention, Symbolic Play e Reciprocal Imitation Training (Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2006; Kasari *et al.*, 2010; Landa *et al.*, 2011; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn & Roeyers, 2014; Wong, 2013)

Si sottolinea che l'utilizzo ICEN focalizzati individuali deve essere personalizzato e calibrato sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei contesti di

implementazione. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

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

L'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati, in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

### **Monitoraggio e valutazione**

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

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

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

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

### **Priorità della ricerca**

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

## Interventi educativi comprensivi individuali

### Priorità del quesito

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

A partire dagli anni novanta del secolo scorso, grazie alla traduzione di alcuni manuali (Schopler *et al.*, 1980; Schopler *et al.*, 1983), e all'organizzazione di corsi di formazione (entrambi sostenuti anche dalle associazioni dei genitori), il TEACCH si è diffuso anche in Italia, in particolare in molti servizi pubblici (ma non solo) italiani (Micheli, 1999; Micheli, 2001; Lomascolo *et al.*, 2003; AA.VV., 2002; Arduino *et al.*, 2002), interessati non solo all'aspetto strettamente metodologico del trattamento ma anche al fatto che nello stato americano del Nord Carolina, si era affermato come programma di servizi, per l'autismo, universitario e statale, che copriva l'arco di vita (Schopler, 1997). Questo lo rendeva un utile riferimento per l'organizzazione di servizi per l'autismo anche in altre realtà, aspetto che era già stato evidenziato dallo stesso Schopler, fondatore della Division TEACCH (Schopler, 1997), che riferiva nel solo 1996, la visita dei loro servizi da parte di operatori provenienti da 24 paesi, in molti dei quali si erano sviluppati programmi ispirati alla filosofia TEACCH.

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

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

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

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

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

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 468 citazioni dalle banche dati e cinque dai registri. Dopo l'eliminazione dei duplicati, sono stati selezionati tre RCT (NasoudiGharehBolagh *et al.*, 2012; Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012), 99 partecipanti, che hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

- n.1 studio RCT, (Turner-Brown *et al.*, 2019), 49 partecipanti, confronta il programma TEACCH per bambini piccoli (FITT) con un gruppo che svolge le attività curriculari. La durata del trattamento era di sei mesi e si svolgeva per 20 sessioni nel caso di *training* a casa e 4 sessioni in clinica nel caso di addestramento con i genitori, ogni sessione durava 90 minuti;
- n.1 studio RCT, (Welterlin *et al.*, 2012) 20 partecipanti, confronta il programma TEACCH a domicilio con un gruppo in lista di attesa. La durata del trattamento era di tre mesi e si svolgeva a domicilio per 1,5 ore alla settimana per 12 sessioni di 5-10 minuti ciascuna;
- n.1 studio RCT, (NasoudiGharehBolagh *et al.*, 2012), 19 partecipanti, confronta il programma TEACCH con un gruppo di controllo che non riceve nessun specifico intervento.

La dimensione media del campione degli studi inclusi era di circa 17 individui. L'età media era di 2,5 anni, con un range di età compreso tra i 2 e i 14 anni; uno studio non riportava l'età media. La maggioranza dei partecipanti era costituita da maschi (83,1%). La diagnosi era stata effettuata con l'ADOS in uno studio mentre uno studio non riportava i criteri specifici con cui era stata fatta la diagnosi. Due studi reclutavano partecipanti dagli Stati Uniti d'America (Turner-Brown *et al.*, 2019, Welterlin *et al.*, 2012) e uno dall'Iran (NasoudiGharehBolagh *et al.*, 2012). Le scale per valutare gli esiti erano: Parent Interview for Autism-Clinical Version, Mullen Scales of Early

Learning, Scales of Independent Behavior-Revised, Parent Stress Index short form e 3rd edition, GARS, Modified checklist for Autism in Toddlers.

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

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

I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei [Materiali Supplementari\\_Interventi psicosociali](#).

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Weltering *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con diverse scale: Parent Interview for Autism-social reciprocity e Scales of Independent Behavior-Revised Clinico/Ricercatore. È stato considerato un follow up: intervallo 3-6 mesi. I risultati indicano un valore di SMD di 0 DS (IC95% da -0,49 a 0,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

### Stress dei genitori

Per questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con *Parent Stress Index-Genitore*. È stato considerato un follow up: intervallo 2-6 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,48 DS (IC95% da -0,84 a 0,08); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare lo stress dei genitori ma le prove sono molto incerte.

### Abilità cognitive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con Mullen Scale of Early Learning Composite Quotient Clinico/Ricercatore; standard score Scala da: 0 a 100. È stato considerato un follow up: intervallo 3-6 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,02 DS (IC95% da -0,51 a 0,47); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità cognitive ma le prove sono molto incerte.

### Imitazione

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (49 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con Parent interview for Autism Imitation Clinico/Ricercatore; media punteggio degli *item* Scala da: 1 a 5. È stato considerato un follow up di sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD di 0,09 (IC95% da -0,47 a 0,65); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sull'imitazione ma le prove sono molto incerte.

### Abilità di linguaggio recettivo

Esito valutato con Mullen Scales of Early Learning-receptive Quotient Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up di tre mesi. I risultati indicano un valore di MD di 2,8 (IC95% da -22,22 a 27,82); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto a favore sulle le abilità di linguaggio recettivo misurate con sottoscala Mullen Scales of Early Learning-receptive ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Parent interview for Autism-understanding Clinico/Ricercatore media punteggio degli *item* Scala da: 1 a 5. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (49 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019. È stato considerato un follow up di sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -0,19 (IC95% da -0,65 a 0,27); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto non a favore delle abilità di linguaggio recettivo misurate con Parent Interview for Autism-understanding ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Scale of Independent Behavior revised-comprehension Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 1,1 (IC95% da -3,06 a 5,26); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto a favore sulle abilità di linguaggio recettivo misurate con Scales of Independent Behavior-Revised-comprehension ma le prove sono molto incerte.

### Abilità di linguaggio espressivo

Esito valutato con: Mullen Scales of Early Learning- expressive Quotient Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -4,4 (IC95% da -28,74 a 19,94); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe non migliorare le abilità di linguaggio espressivo misurate con la sottoscale Mullen Scales of Early Learning-expressive ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Scale of Independent Behavior revised-expressive Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 2 (IC95% da -4,22 a 8,22); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità di linguaggio espressivo misurate con Scales of Independent Behavior Revised-expressive ma le prove sono molto incerte.

### **Sintesi narrativa studi non-randomizzati**

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

- Boyd *et al.*, 2014. Caratteristiche: 198 partecipanti con disturbo autistico diagnosticato con ADOS, età media 4,03 anni (range 3-5 anni) 72% maschi. Tre gruppi: TEACCH (n=85); Learning Experiences and Alternative Program for Preschoolers and their Parents (n=59) e controllo con nessuna educazione speciale specifica (n=54). Gli insegnanti seguivano una formazione di 12 ore in due giorni sulla metodologia Learning Experiences and Alternative Program for Preschoolers and their Parents o TEACCH. Durata e *setting*: sei mesi a scuola. Valutazione degli esiti con sette variabili composite:
  - (1) Autism Characteristics and Severity: ADOS, CARS e punteggi totali alla Social Responsiveness Scale -Preschool riportati dall'insegnante
  - (2) Communication: Preschool Language Scale IV-auditory comprehension, expressive communication; Mullen Scales of Early Learning-receptive expressive language; VABS II-expressive, receptive subscale
  - (3) Sensory and Repetitive Behaviors riportate dal genitore: Repetitive Behavior Scale-Revised- Ritualistic behavior, Stereotyped behavior, Compulsive behavior, Sameness behavior
  - (4) Sensory and Repetitive Behaviors teacher report che combina le stesse scale/misurazioni delle Sensory and Repetitive Behaviors, riportate dal genitore ma riportate dall'insegnante
  - (5) Reciprocal Social Interaction riportate dall'insegnante: SRS-Preschool-social awareness, social cognition, social communication, social motivation

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

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

Risultati: nessuna differenza significativa per le n.7 variabili composite nel confronto tra i gruppi TEACCH verso controllo per quanto attiene i miglioramenti rispetto al baseline. Miglioramento significativo dal pre al post-test nel gruppo TEACCH per le variabili composite: Autism Characteristics and Severity ( $p < 0,01$ ), Communication ( $p < 0,001$ ), Reciprocal Social Interaction, riportate dall'insegnante ( $p < 0,05$ ), Reciprocal Social Interaction, riportate dal genitore ( $p < 0,05$ ) e Fine Motor ( $p < 0,01$ ).

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

Risultati: cambiamenti nel tempo in entrambi i gruppi relativi a gravità dell'autismo, comunicazione e interazione sociale (ADOS total score e le sottoscale considerate  $p < 0,001$ ), linguaggio (Communication Developmental Inventory comprensione e produzione  $p < 0,001$ ) e funzionamento adattivo (tutte le sottoscale VABS  $p < 0,001$ ). Nessuna differenza significativa tra i gruppi per la maggior parte degli esiti considerati eccetto che nei subtest della scala CBCL: withdrawal, disturbo pervasivo, iperattività/deficit attenzione, problemi internalizzanti.

- Ozonoff & Cathcart, 1998. Caratteristiche: 22 partecipanti con autismo, criteri diagnostici non riportati, età media 4,5 anni (range 2-6 anni) tutti maschi. Due gruppi: programma TEACCH a domicilio (n=11) e controllo che non riceveva alcun tipo di trattamento (n=11). Durata e *setting*: quattro mesi a casa, il numero medio di sessioni di trattamento era 10 (range 8-12). I gruppi erano testati al baseline e dopo l'ultima sessione con il test Psychoeducational Profile-Revised.

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

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

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

- Panerai *et al.*, (2009). Caratteristiche: 34 partecipanti con disturbo autistico e grave disabilità intellettiva diagnosticati secondo i criteri del DSM-IV TR, della CARS e dell'ADI-R, età media 9,1 anni. Tre gruppi: *natural-setting*-TEACCH (n=13), in cui il programma era implementato a casa e a scuola; *residential*-TEACCH (n=11) in cui il programma era implementato presso l'istituto clinico di svolgimento dello studio e un terzo per cui non era previsto alcun tipo di *training* specifico (INSP, n=10). Durata e *setting*: tre anni in *setting* clinico o a casa. Valutazione esiti con la scala Psychoeducational Profile-Revised per gli esiti di sviluppo e con la scala VABS per i comportamenti adattivi. Codifica dei punteggi: quando l'*item* era del tutto completato (*passing*) e quando era stato parzialmente completato ma non del tutto mancato (*emerging*). Risultati:
  - Scala VABS, differenze pre-post significative nei seguenti esiti e gruppi: *residential*-TEACCH per i punteggi a scala composita, abilità di vita quotidiane, socializzazione, abilità motorie, comportamenti maladattivi (tutti  $p=0,02$ ) e comunicazione ( $p=0,05$ ) e *natural-setting*-TEACCH per i punteggi a scala composita, abilità di vita quotidiane, abilità motorie, comunicazione, comportamenti maladattivi (tutti  $p=0,02$ ), socializzazione ( $p=0,018$ ).
  - Confronto tra gruppi, cambiamenti pre-post alla scala VABS: differenze significative tra INSP e *natural-setting*-TEACCH per abilità di vita quotidiana totale ( $p=0,009$ ) e personale ( $p=0,022$ ), socializzazione punteggio totale ( $p=0,006$ ) e relazioni interpersonali ( $p=0,008$ ), per le scale composite che non includevano abilità motorie ( $p=0,01$ ) e per i comportamenti maladattivi ( $p=0,044$ ); differenze significative tra INSP e *residential*-TEACCH per socializzazione (tra  $p=0,017$  e  $p=0,035$ ) e comportamenti maladattivi

( $p=0,32$ ). Nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi di intervento.

- Scala Psychoeducational Profile-Revised, differenze pre-post significative nei seguenti esiti e gruppi *residential*-TEACCH per età di sviluppo, punteggio composito, la coordinazione occhio-mano (tutti  $p=0,02$ ), la prestazione cognitiva ( $p=0,32$ ), imitazione e abilità "grosso" motorie ( $p<0,05$ ); nessuna differenza agli altri subtest; *natural-setting*-TEACCH differenze significative per età di sviluppo, il punteggio composito ( $p=0,022$ ), la coordinazione occhio-mano, la prestazione cognitiva, imitazione e abilità "grosso" motorie (tutte  $p=0,0182$ ), la percezione ( $p=0,02$ ) e le abilità motorie "fini" ( $p=0,024$ ).
  - Confronto tra gruppi, cambiamenti pre-post alla scala Psychoeducational Profile-Revised: differenze significative tra INSP e *natural-setting*-TEACCH ai subtest imitazione ( $p=0,04$ ), abilità grosso motorie ( $p=0,032$ ), prestazione cognitiva ( $p=0,02$ ), scala composita ( $p=0,01$ ) e età di sviluppo ( $p=0,005$ ); differenze significative tra INSP verso *residential*-TEACCH nei seguenti subtest: abilità grosso motorie ( $p=0,026$ ) e prestazioni cognitive ( $p=0,034$ ), nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi di intervento.
- Tsang *et al.*, 2017. Caratteristiche: 34 partecipanti con disturbi pervasivi dello sviluppo (compresi il disturbo autistico e il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato) secondo i criteri del DSM-IV, età media 4,06 anni (range: 3-5 anni), 81,7% maschi. Due gruppi: programma TEACCH ( $n=18$ ) e controllo ( $n=16$ ) con diversi tipi di *training* ma non il TEACCH. Durata e *setting*: 12 mesi, per sette ore al giorno in un *setting* clinico. Valutazione degli esiti: al Pretest (baseline), al Post test 1 (dopo sei mesi) e al Posttest 2 (dopo 12 mesi) con la versione cinese del Psychoeducational Profile-Revised e a Merrill-Palmer Scale of Mental Test per il funzionamento cognitivo e la Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales per l'adattamento sociale. Nel gruppo di controllo solo due partecipanti hanno eseguito la valutazione al Post test 2.

Risultati: a sei mesi il gruppo TEACCH mostrava un miglioramento significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo di controllo nei subtest percezione e abilità grosso motorie ( $p\leq 0,05$ ), e abilità motorie fini ( $p\leq 0,01$ ) alla scala CPEP-R (Chinese version of the Psycho-educational Profile-Revised). Il gruppo di controllo mostrava un miglioramento dal baseline rispetto al gruppo TEACCH per i subtest vita quotidiana ( $p\leq 0,001$ ) e totale del punteggio standard alla scala Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales ( $p\leq 0,05$ ). Il miglioramento di entrambi i gruppi nella scala Merrill-Palmer Scale of Mental Test non era significativo. A 12 mesi il gruppo TEACCH mostrava significativo miglioramento dei punteggi CPEP-R Developmental (totale e tutti i subtest), della scala Merrill-Palmer Scale of Mental Test (punteggi totali grezzi ed età mentale) e della Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales (tutti i subtest tranne la somma complessiva dei punteggi standard), tutti i p-value compresi tra 0,05 e 0,001. Anche il gruppo di controllo migliorava significativamente tra il pre-test e i sei mesi nel punteggio totale alla CPEP-R, al Merrill-Palmer Scale of Mental Test e Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales ma non nei singoli domini.

Per il dettaglio delle analisi si rimanda ai [Materiali Supplementari Interventi psicosociali](#).

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

### **Raccomandazione**

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

### **Giustificazione**

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

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

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

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### **Considerazioni per l'implementazione**

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

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

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

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

L'intervento educativo comprensivo individuale dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

### **Monitoraggio e valutazione**

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

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

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

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

### **Priorità della ricerca**

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

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

## Interventi evolutivi comprensivi individuali

### Priorità del quesito

Gli interventi evolutivi rappresentano, al pari di quelli comportamentali, una delle aree classiche di confronto nel campo del trattamento dell'autismo. Considerando la distinzione tra approcci comportamentali e approcci evolutivi (National Research Council, 2001), i secondi si differenziano dai primi perché hanno in genere alla base una teoria dello sviluppo del bambino tipico, le cui traiettorie hanno subito un rallentamento, un arresto o, comunque, un'evoluzione atipica nel caso dei bambini con ASD. Scopo del trattamento è quello di riorientare la traiettoria evolutiva del bambino utilizzando strategie di promozione e sviluppo delle abilità di comunicazione e di interazione sociale. Alcuni modelli, come il Developmental, Individual-Difference, Relationship based (DIR), hanno alla base una specifica teoria dello sviluppo (Greenspan & Wieder, 2006) che individua specifiche fasi di sviluppo delle basi della comunicazione, della relazione e del pensiero. Altri modelli, come l'Intervento per lo sviluppo delle relazioni (RDI) (Gutstein *et al.*, 2007) e il More Than Words - The Hanen Program (Sussman, 1999) possono essere considerati "evolutivi" per l'attenzione centrata in modo prevalente sull'interazione sociale, sulla comunicazione e sulle strategie per promuoverne lo sviluppo. Tutti questi modelli prevedono un coinvolgimento attivo dei genitori e possono essere declinati sia in termini di trattamento individuale con il coinvolgimento dei genitori, sia prendendo in considerazione interventi che coinvolgono i pari a sviluppo tipico (si veda per esempio, Gutstein & Sheely 2005a; 2005b).

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

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

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

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

dell'acronimo) può essere tradotto in “basato sulle relazioni” e riguarda i modi con cui l'adulto può aiutare il bambino nel progredire lungo la sua traiettoria di sviluppo.

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

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

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

## Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**. Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati identificate 230 citazioni. Dopo eliminazione dei duplicati, cinque studi clinici randomizzati (sei pubblicazioni), hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Gli studi includevano 299 partecipanti:

- a. n.1 studio RCT (Carter *et al.*, 2011), 62 partecipanti, confrontava il programma Hanen's "More than Words" con un gruppo che non era sottoposto ad alcun trattamento. La durata del trattamento era di nove mesi e si svolgeva a casa in otto sessioni di gruppo con i genitori e tre sessioni genitori-bambino;
- b. n.1 studio RCT, (Casenhiser *et al.*, 2013), 51 partecipanti, confrontava un intervento DIR come approccio basato sulla comunicazione sociale (MEHRT, Milton & Ethel Harris) con un gruppo che svolgeva un trattamento standard (community treatment). La durata del trattamento era di 12 mesi e si svolgeva in un *setting* clinico per due ore ogni settimana (1 ora con un terapeuta e 1 ora con un secondo terapeuta) mentre il gruppo di

controllo riceveva diversi tipi di terapie standard con una media di 3,9 ore a settimana;

- c. n.1 studio RCT, (Lal & Chhabria, 2013), 26 partecipanti, confrontava il modello DIR/Floortime con un gruppo che non era sottoposto ad alcun trattamento. Il trattamento si svolgeva in un *setting* per 20 sessioni di 30 minuti ciascuna;
- d. n.1 studio RCT, (Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011), 32 partecipanti, confrontava il modello DIR/Floortime con un gruppo di controllo che riceveva un trattamento tipico. La durata del trattamento era di tre mesi e si svolgeva a casa per circa 15,2 ore a settimana;
- e. n.1 studio RCT, due pubblicazioni (Mahoney & Solomon 2016; Solomon *et al.*, 2014), 128 partecipanti, si svolgeva nell'ambito del programma PLAY basato sull'approccio DIR e confronta il programma PLAY e un trattamento standard con un gruppo di controllo che riceveva solo il trattamento standard. L'intervento consisteva di tre ore di visita a domicilio per 12 mesi e il trattamento standard consisteva in 12 ore a settimana di educazione speciale in pre-scuola pubblica con una media di 100 ore annue di terapie private per linguaggio.

La dimensione media del campione degli studi inclusi era di circa 60 individui. L'età media era di 3,5 anni, con un range di età di 2-6 anni; n.1 studio non riportava l'età media. La maggioranza dei partecipanti era costituita da maschi (84%) e due studi non riportavano tale informazione. La diagnosi era stata effettuata con i criteri del DSM-IV in tre studi, con l'ADOS in n.1 studio mentre n.1 studio non riportava i criteri specifici con cui è stata fatta la diagnosi; n.2 studi riportavano, come supporto alla diagnosi, anche l'uso delle scale CARS e ADI-R; n.2 studi reclutavano partecipanti dagli Stati Uniti d'America (Carter *et al.*, 2011), n.1 studio dal Canada (Casenhiser *et al.*, 2013), n.1 studio dall'India (Lal & Chhabria, 2013) e n.1 studio dalla Thailandia (Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011). Le scale per valutare gli esiti erano: Parent Interview for Autism-Clinical Version, Mullen Scales of Early Learning, Social Communication Questionnaire (SCQ), Parent Stress Index, Functional Emotional Assessment scala, ADOS-CSS (Social Affect and Restricted and Repetitive Behavior), Child Behavior Rating Scale e la versione modificata, Maternal Behavior Rating Scale, MacArthur Communicative Development Inventory, Preschool Language Scale IV, Comprehensive Assessment of Spoken Language, Behavioral Scale for Social Skills, CARS, Parent-Child Free Play ed Early Social Communication Scales.

Per ogni esito selezionato dai membri del Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (193 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Lal & Chhabria, 2013; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: VABS II-socialization; VABS II-communication; ADOS- social communication; Behavioural scale for Social Skills; SCQ Clinico/Ricercatore. È stato considerato un follow up: intervallo 9-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,55 DS (IC95% da -0,41 a 1,51); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare i sintomi *core* comunicazione interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

### Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere n.1 RCT (112 partecipanti): Mahoney & Solomon, 2016. L'esito è stato valutato con ADOS-restricted and repetitive behavior. È stato considerato un follow up di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,37 a 0,37); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo su sintomatologia *core* comportamenti, interesse e attività ristrette e ripetitive ma le prove sono molto incerte.

### Abilità di linguaggio

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere n.1 RCT (51 partecipanti): Casenisher *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: Preschool Language Scale IV + Behavior Assessment System for Children. È stato considerato un follow up di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,22 DS (IC95% da -0,33 a 0,77); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità di linguaggio, ma le prove sono molto incerte.

### Funzionamento Globale,

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere n.2 RCT (143 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011. L'esito è stato valutato con Functional Emotional Assessment scale. È stato considerato un follow up: intervallo 3-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,55 DS (IC95% da -0,21 a 0,88); qualità delle prove: bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare il Funzionamento globale.

### Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (46 partecipanti): Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con Parent-Child Free Play Procedure-frequency of intentional communication. È stato considerato un follow up di nove mesi. I risultati dell'analisi indicano

un valore di SMD pari a - 0,09 DS (IC95% da -0,67 a 0,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sull'intenzionalità comunicativa ma le prove sono molto incerte.

#### Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (125 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con Parent Stress Index. È stato considerato un follow up di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,30 DS (IC95% da -0,65 a 0,05); qualità delle prove: bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare lo stress dei genitori.

#### Abilità cognitive

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (49 partecipanti): Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con Mullen Early Learning Composite. È stato considerato un follow up di nove mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD di -0,07 DS (IC95% da -0,63 a 1,72); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità cognitive, ma le prove sono molto incerte.

#### Attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (100 partecipanti): Carter *et al.*, 2011; Casenisher *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con diverse scale: Early Social Communication Scales-initiating joint attention; modified Child Behavior Rating Scale-initiation of joint attention. È stato considerato un follow up: intervallo 9-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,69 DS (IC95% da -0,34 a 1,72); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare l'attenzione condivisa, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (138 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: Mullen Scales of Early Learning-expressive; MacArthur Communicative Development Inventory-word gesture and word sentences produced. È stato considerato un follow up: intervallo 9-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,32 a 0,32); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità di linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità di linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (164 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: Mullen Scales of Early Learning-receptive; MacArthur Communicative Development Inventory-understood. È stato considerato un follow up: intervallo 9-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,35 a 0,34); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità di linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità motorie

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (143 partecipanti): Carter *et al.*, 2011; Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con diverse scale: VABS II- motor, Mullen Scales of Early Learning-fine motor. È stato considerato un follow up: intervallo 9-12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,19 DS (IC95% da -0,13 a 0,5); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità motorie, ma le prove sono molto incerte.

L'analisi di sottogruppo, possibile solo per gli intervalli di età cronologica, non mostra effetti di sottogruppo, ad eccezione di quello a favore del trattamento relativo all'intervallo di età 2-6 anni e riferiti all'esito attenzione condivisa; tuttavia, i dati provengono da studi singoli. Quindi, non è possibile ricavare nessun chiaro suggerimento di benefici o effetti indesiderabili nei sottogruppi.

Si rimanda ai **Materiali Supplementari Interventi psicosociali** per il dettaglio delle analisi condotte sui sottogruppi e per le considerazioni aggiuntive sugli RCT inclusi.

#### **Sintesi narrativa studi non-randomizzati non inseriti nella sintesi quantitativa**

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

- Mc Conachie *et al.*, 2005; 51 partecipanti, valutava gli effetti della partecipazione dei genitori a un corso "More Than Words" per genitori e bambini con sospetto di ASD diagnosticati secondo i criteri delle scale ADI-R e ADOS (29 confermati con autismo e 22 con autismo non-core). Due gruppi: corso per genitori "More Than Words" dopo reclutamento (intervento) e corso che iniziava solo dopo aver individuato le difficoltà dei figli (controllo). Età media tre anni (range: 2-4), 82,3% circa erano maschi. Il corso durava tre mesi con sessioni di 20 ore a settimane e tre visite a domicilio. Gli esiti di interesse erano valutati sia sui genitori che sui bambini a sette mesi dall'inizio del corso (circa quattro mesi dopo la fine). Per la valutazione degli esiti sui bambini erano utilizzate le seguenti scale: MacArthur Communicative Development Inventory per il linguaggio espressivo, ADOS social e communication tools per le abilità di comunicazione sociale e Behavior Screening Questionnaire per i problemi comportamentali. Per la valutazione degli esiti dei genitori sono state utilizzate le

seguenti scale: Joy and Fun Assessment una scala costruita ad hoc per le strategie positive insegnate nel corso messe in atto dai genitori, il Questionnaire on Resources and Stress (QRS-F) per valutare lo stress dei genitori e il Parent Feelings Questionnaire per le sensazioni dei genitori rispetto i propri figli.

Risultati: rispetto al baseline, considerando il punteggio ottenuto, il livello di comportamento adattivo del bambino, il raggruppamento diagnostico e l'intervallo tra le valutazioni, a 7 mesi, è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi per la dimensione del vocabolario (MacArthur Communicative Development Inventory): il gruppo di controllo dei bambini con autismo riportava meno parole del gruppo di intervento ( $p=0,019$ ). Nel sottogruppo di bambini con autismo non-core il gruppo di controllo riportava una produzione di parole inferiore rispetto al gruppo di intervento ( $p<0,001$ ). Nessuna differenza significativa tra i gruppi e tra le due misurazioni pre e post-intervento per tutti gli altri esiti considerati.

- Wang *et al.*, 2019. 42 partecipanti, valutava l'efficacia di un programma di RDI modificato e adottato all'ospedale di Qiqihar in Cina in bambini con autismo diagnosticati secondo i criteri del DSM-5. Due gruppi: in entrambi i gruppi erano utilizzati trattamenti generali di addestramento linguistico, di integrazione sensoriale e formazione di gruppo e, nel gruppo di intervento, veniva aggiunto il programma RDI modificato. Età media 5,9 anni (range: 2-10), non era riportato il sesso dei bambini. Il programma RDI consisteva di due sessioni per 40 minuti l'una per 16 settimane con la partecipazione attiva dei genitori, i quali erano stati precedentemente sottoposti a un corso di formazione. Gli altri trattamenti in comune tra i due gruppi andavano da un minimo di 15-20 minuti ad un massimo di due ore a sessione e tutti per due sessioni settimanali. Gli esiti di interesse erano valutati dopo tre e sei mesi di intervento utilizzando la scala Autism Treatment Evaluation Checklist che valutava quattro fattori: linguaggio, relazione, sensorialità e comportamento.

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

### Studi su moderatori e predittori di effetto

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

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

### **Raccomandazione**

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

### **Giustificazione**

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

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

Il Panel ritiene che possano esistere degli effetti positivi che non siano stati appropriatamente testati.

### **Considerazioni sui sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo

### **Considerazione per l'implementazione**

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

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

L'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e genitori anch'essi formati. In età prescolare, è opportuno tenere in considerazione la mediazione dell'intervento da parte dei genitori e degli operatori educativi degli Asili Nido e delle scuole dell'infanzia.

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

## **Monitoraggio e valutazione**

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

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

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

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

## **Priorità della ricerca**

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

## Interventi cognitivo-comportamentali

### Priorità del quesito

L'elevata percentuale di comorbidità psichiatrica tra le persone con ASD ha spinto molti a considerare come adattare e fornire terapie psicologiche per bambini, adolescenti e adulti con ASD. Diverse revisioni e metanalisi che coinvolgono studi che hanno reclutato campioni di bambini e adolescenti hanno esaminato l'efficacia della terapia CBT per i disturbi d'ansia e per la formazione di abilità sociali (Perihan, *et al.*, 2019; Weston *et al.*, 2016). Mentre tutti gli studi sopra menzionati hanno concluso che la CBT e gli interventi associati per l'ansia tra i bambini con ASD sembrano essere promettenti, vi sono poche evidenze sull'uso della CBT come intervento a lungo termine. Inoltre, diversi protocolli di terapia CBT sono stati testati per valutare se una terapia standard possa essere preferibile rispetto ad un protocollo disegnato specificatamente per rispondere alle problematiche tipiche che normalmente il bambino/adolescente con ASD incontra (Wood *et al.*, 2019).

La terapia CBT può essere di gruppo, dunque maggiormente incentrata sulle abilità sociali, oppure per lo più individuale, dove si affrontano maggiormente i problemi internalizzanti del bambino/adolescente con ASD. In questo caso indagheremo la CBT come terapia individuale. La CBT di gruppo volta a migliorare le abilità sociali è già stata oggetto di un altro quesito di questa linea guida.

### Letteratura valutata

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 1190 citazioni, dopo eliminazione dei duplicati. Al termine del processo di selezione 11 studi clinici randomizzati (Conaughton *et al.*, 2017; Fujii *et al.*, 2013; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Wood *et al.*, 2019; Wood *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2009; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018) hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

Gli 11 studi identificati hanno randomizzato 526 partecipanti ad un intervento di CBT, ad un intervento standard o a waiting list. La maggior parte degli studi è stata condotta negli USA (8 su 11), 1 studio in Australia, 1 studio in Canada ed 1 studio in UK. La maggior parte degli studi ha ricevuto fondi da Istituti nazionali di ricerca. Tutti gli studi sono stati effettuati su pazienti ambulatoriali ed avevano una durata tra le 12 e le 16 settimane. Sei studi hanno comparato la CBT ad una lista d'attesa, mentre cinque studi hanno comparato la CBT con uno standard of care o counselling. Uno studio solamente aveva tre bracci, tra i quali un braccio in cui si comparava una CBT "standard" (*coping cat*) ad una CBT maggiormente disegnata per ASD. L'intervento era per lo più settimanale con circa 16 sessione. Nella maggior parte di studi i genitori erano coinvolti, e quando la terapia era di 90 minuti, comprendeva 60 minuti di terapia individuale e 30 minuti riservato al colloquio insieme ai genitori. Alcuni studi prevedevano accanto alla terapia individuale delle sessioni di terapia di gruppo. Gli esami diagnostici erano piuttosto rigorosi, normalmente effettuati da clinici esperti con l'ausilio di scale quali ADOS e

ADI-R. L'età media andava dai 9 anni ai 15, mentre il sesso più rappresentato tra i partecipanti era quello maschile.

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

Non sono stati identificati studi che riportavano esiti definiti nel PICO: stress emotivo, rabbia, cooperazione, assertività, responsabilità e autocontrollo dell'adolescente, autostima.

I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei [Materiali Supplementari\\_Interventi psicosociali](#).

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

### **Effetti desiderabili e indesiderabili**

#### Ansia

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.9 RCT (354 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2020; Wood *et al.*, 2015; White *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: Social Attention and Communication Surveillance-C; Pediatric Anxiety Rating Scale; Child Multidimensional Anxiety Scale for Children; Generalised Anxiety subscale of the Clinician Severity Rating. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,56 DS (IC95% da -0,83 a -0,28); qualità delle prove: moderata. Commento: La CBT potrebbe migliorare i livelli di ansia.

#### Depressione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (206 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2020; Weiss *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con: CBCL-sintomi internalizzanti; Behavior Assessment System for Children 2-sintomi internalizzanti. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,46 DS (IC95% da -0,73 a -0,2); qualità delle prove: bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare i sintomi depressivi.

#### Gravità dei sintomi dello spettro autistico.

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (206 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con: Children's Global Assessment Scale; CGI-I; CGI-S. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,87 DS (IC95% da -1,44 a -0,29); qualità delle prove: molto bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare la gravità dei sintomi dello spettro autistico ma le prove sono molto incerte.

### Abilità nella vita quotidiana e socializzazione

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

### Abilità sociali

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.7 RCT (303 partecipanti): Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2020; Wood *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: Social Responsiveness Scale ed Emotion Regulation; Social Skills Questionnaire. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a - 0,73 DS (IC95% da -1,053 a -0,41); qualità delle prove: bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare le abilità sociali.

### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.11 RCT (453 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Fujii *et al.*, 2013; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Wood, 2019; Wood *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2009; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,98; (IC95% da 0,93 a 1,03); qualità delle prove: moderata. Commento: La CBT probabilmente può avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

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

## **Raccomandazione**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Cognitive Behavioral Therapy (CBT) in bambini e adolescenti con ASD senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni standard (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai test) e disturbo d'ansia (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia).

## **Giustificazione**

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

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

## **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Il Panel osserva che l'intervento è applicabile primariamente per il trattamento dell'ansia in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con disturbo d'ansia.

## **Considerazioni per l'implementazione**

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

Il Panel osserva che la popolazione target dell'intervento dovrebbe essere costituita primariamente da bambini e adolescenti con ASD senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni standard (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai test) e disturbo d'ansia (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia). Il Panel suggerisce una attenta valutazione del profilo clinico dei bambini e adolescenti con ASD al fine di individuare segni e sintomi psicopatologici equivalenti ai sintomi dell'ansia.

## **Monitoraggio e valutazione**

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

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

## **Priorità della ricerca**

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

## Interventi per i genitori

### Priorità del quesito

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

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

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

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

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

## Interventi informativi e psicoeducativi

### Letteratura valutata (informativi e psicoeducativi)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. La ricerca iniziale ha trovato 1878 citazioni di cui 437 duplicati sono stati rimossi. Dopo rimozione dei duplicati e screening dei record, sono stati valutati i full-text di 80 pubblicazioni. Al termine del processo di selezione sono stati inclusi tre studi clinici randomizzati (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2019; Tonge *et al.*, 2006).

I tre studi identificati (226 partecipanti) hanno confrontato gli interventi informativi e di psicoeducazione per familiari/caregiver con TAU o nessun intervento.

Gli interventi informativi e di psicoeducazione erano volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche dei soggetti con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili per migliorare la gestione del problema e la programmazione del percorso educativo/terapeutico del bambino. Gli interventi valutati sono stati "COMPASS for Help" (Kuravackel *et al.*, 2018), un intervento realizzato al domicilio adattato alle famiglie latino-americane (Magaña *et al.*, 2019) e l'intervento "Parent Education and Counselling-PEC" (Tonge *et al.*, 2006) che prevedeva materiale educativo/informativo su autismo e servizi disponibili e gruppi di discussione. Due studi inclusi sono stati condotti in USA, uno in Australia (Tonge *et al.*, 2006).

L'età media dei partecipanti era di 5,7 anni (range: 4-8). In uno studio, gli interventi informativi erano rivolti alle madri per il 100% del campione e nei restanti due studi il dato non veniva riportato. La durata media degli interventi era di 36 settimane (range: 16-72) e la media relativa al numero di sessioni di effettuate era di 10,6 (range:8-20). Nessuno studio riportava un valore del IQ o le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e nessuno studio riportava tali dati nella descrizione del campione in esame al baseline. La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV in uno studio e il DSM-IV/5 e l'ADOS-2 in un altro studio. Nel restante studio il dato non veniva riportato.

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

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Stress dei genitori

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

### Sintomi comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (96 partecipanti): Magana *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con SCQ. È stato considerato un follow up medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,35 DS (IC95% da -0,06 a 0,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/caregiver potrebbero migliorare i sintomi *core* (comunicazione interazione sociale) ma le prove sono molto incerte.

### Comportamento problema

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (127 partecipanti): Kuravackel *et al.*, 2018; Magana *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con valutato con: Scales of Independent Behavior Revised; Eyberg Child Behavior Inventory. È stato considerato un follow up medio di 44 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,35 DS (IC95% da 0,07 a 0,63); qualità delle prove: bassa. Commento: Trattamenti informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/caregiver potrebbero migliorare il comportamento problema.

### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (212 partecipanti): (Kuravackel *et al.*, 2018; Tonge *et al.*, 2006; Magana *et al.*, 2019). L'esito è stato valutato con valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio. È stato considerato un follow up medio di 44 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,94 (IC95% da 0,86 a 1,02); qualità delle prove: bassa. Commento: Trattamenti informativi rivolti ai genitori/caregiver potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere), per IQ e capacità linguistiche (nessuno studio riportava un valore dell'IQ e capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e nessuno studio riportava tali dati nella descrizione del campione in esame al baseline).

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

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

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

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

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

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

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

### **Raccomandazione (informativi e psicoeducativi)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi individuali e di gruppo rivolti ai genitori/caregiver volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza

di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione. **Nota:** Il tipo di intervento può essere variabile e richiede un ulteriore lavoro di ricerca, ma il Panel ha valutato gli interventi descritti nei seguenti studi (Kuravackel *et al.*, 2018; Magana *et al.*, 2018; Tonge, 2006) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore. Altri interventi non sono stati identificati o valutati dal Panel nella letteratura.

### **Giustificazione (informativi e psicoeducativi)**

Relativamente agli interventi informativi e di psico-educazione esaminati, il Panel ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli, gli effetti indesiderabili sono irrilevanti e la qualità delle prove è molto bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (informativi e psicoeducativi)**

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori di adolescenti.

### **Considerazioni per l'implementazione (informativi e psicoeducativi)**

Il Panel ha esaminato un insieme di interventi (Kuravackel *et al.*, 2018; Magana *et al.*, 2018; Tonge *et al.*, 2006) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore per gli interventi individualizzati o di gruppo diretti ai genitori/caregiver e volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione.

Il Panel sottolinea che gli interventi informativi e di psico-educazione devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente.

La fase di transizione necessita di particolare attenzione inerente alle informazioni da fornire ai genitori e ai caregiver.

Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da persone formate e deve essere monitorato

### **Monitoraggio e valutazione (informativi e psicoeducativi)**

Il Panel ritiene opportuno monitorare il livello di apprendimento e di soddisfazione dei genitori/caregiver.

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

### **Priorità della ricerca (informativi e psicoeducativi)**

Il Panel riconosce che è necessario investire in studi, anche nel contesto di Network italiani, volti ad individuare interventi fattibili ed appropriati al contesto italiano sui quali svolgere ricerche mirate a confrontarli. Inoltre, il Panel sottolinea la mancanza di dati sulla popolazione in età adolescenziale.

## Interventi di supporto e di sostegno

### Letteratura valutata (supporto e sostegno)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. La ricerca iniziale ha individuato 1878 citazioni di cui 437 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1442 record, sono stati inclusi cinque studi clinici randomizzati. (Benn *et al.*, 2012, Feinberg *et al.*, 2014, Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi *et al.*, 2017; Suzuki *et al.*, 2014). Al termine del processo di selezione sono stati estratti un totale di cinque studi clinici randomizzati (467 partecipanti) che confrontavano gli interventi di supporto e di sostegno per familiari/caregiver con TAU o nessun intervento. Gli interventi valutati nei cinque studi inclusi di tipo psicoeducativo erano volti a ridurre lo stress e a gestire la relazione col bambino. Gli interventi effettuati negli studi comprendono: Mindfulness training (Benn *et al.*, 2012), CBT (Feinberg *et al.*, 2014), intervento implementato tramite messaggi inviati al telefono cellulare che propone metodi per gestire lo stress basati sul “transactional model of stress” di Lazarus and Launier 1978 e il “Double ABCX Model di McCubbin and Patterson 1983 (Hemdi *et al.*, 2017), intervento implementato tramite messaggi inviati al telefono cellulare per ridurre l'ansia e gestire la relazione col bambino (Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016), intervento basato sul modello di McFarlane (Evidence-Based Practices Toolkit for Family Psycho-Education) (Suzuki *et al.*, 2014).

Tre studi sono stati condotti negli USA, uno studio in Giappone, uno in Arabia Saudita e uno in Iran. L'età media dei partecipanti era di 5,13 anni (range 3-8). In tre studi gli interventi erano rivolti alle madri per il 100% del campione e nel restante studio il dato non veniva riportato. La durata media degli studi era di 8,2 (range: 5-12) con un numero medio di sessioni 17,2 (range: 4-60). Un solo studio riportava come criterio di inclusione dei bambini con un IQ o un Developmental Quotient minimo di 0,70, Gli altri tre studi non riportavano il dato. Inoltre, nessuno studio riportava le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione o il dato al baseline. La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV TR in uno studio e l'ADOS in un altro studio. Per i rimanenti due studi il dato non veniva riportato.

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

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## Effetti desiderabili e indesiderabili

### Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (361 partecipanti): Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014; Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi *et al.*, 2017; Suzuki *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con valutato con: Perceived Stress Scale; Zarit Caregiver Burden Interview. È stato considerato un follow up medio di 8.25 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,64 DS (IC95% da 0,16 a 1,12); qualità delle prove bassa. Commento: Trattamenti di supporto e sostegno con i genitori/caregiver possono migliorare lo stress dei genitori.

### Qualità della vita

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1RCT (72 partecipanti): Suzuki *et al.*, 2014.

Esito valutato con 36-*item* Short Form Health Survey-social functioning. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,42 DS (IC95% da -0,04 a 0,89); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con 36-*item* Short Form social functioning, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con 36-*item* Short Form Health Survey- general health. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,1 DS (IC95% da -0,36 a 0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla qualità della vita misurata con 36-*item* Short Form Health Survey-general health, ma le prove sono molto incerte.

Esito è stato valutato con 36-*item* Short Form Health Survey-vitality. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,17 DS (IC95% da -0,3 a 0,63); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero migliorare la qualità della vita - misurata con 36-*item* Short Form Health Survey-vitality, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con 36-*item* Short Form Health Survey-RE (limitazione dovuta a problemi emotivi). È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da -0,16 a 0,77); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con 36-*item* Short Form Health Survey-RE (limitazione dovuta a problemi emotivi), ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con 36-*item* Short Form Health Survey-mental health. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,07 (IC95% da -0,4 a 0,53); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla qualità della vita misurata con 36-*item* Short Form Health Survey-mental health, ma le prove sono molto incerte.

### Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (62 partecipanti): Hemdi 2017. L'esito è stato valutato con valutato con Strength and difficulties questionnaire. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,15 DS (IC95% da 0,61 a 1,69); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero migliorare il funzionamento globale, ma le prove sono molto incerte.

### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (331 partecipanti): Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014; Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi *et al.*, 2017. È stato considerato un follow up medio di 8,33 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,00 (IC95% da 0,87 a 1,15); qualità delle prove: bassa. Commento: Trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregiver potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per Genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere), per IQ e Capacità linguistiche (un solo studio riportava come criterio di inclusione dei bambini un IQ o un Developmental Quotient minimo di 0,70. Gli altri quattro studi non riportavano il dato. Inoltre, nessuno studio riportava le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione o il dato al baseline.).

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

## **Raccomandazione (supporto e sostegno)**

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

## **Giustificazione (supporto e sostegno)**

Il Panel ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli, gli effetti indesiderabili sono irrilevanti e la qualità delle prove è molto bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (supporto e sostegno)**

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori di adolescenti.

### **Considerazioni per l'implementazione (supporto e sostegno)**

Il Panel ha valutato un corpo di letteratura che include varie tipologie di interventi, tra cui Mindfulness training (Benn *et al.*, 2012), Cognitive Behavioral Training (Feinberg *et al.*, 2014), interventi per gestire lo stress basati su modelli specifici (Hemdi *et al.*, 2017; Suzuki *et al.*, 2014), per ridurre l'ansia e gestire la relazione col bambino (Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016). Il Panel sottolinea che gli interventi di supporto e di sostegno rivolti ai genitori/caregiver devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente.

La fase di transizione necessita di particolare attenzione inerente al supporto e il sostegno da fornire ai genitori e ai caregiver.

Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da persone formate e deve essere monitorato.

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

### **Monitoraggio e valutazione (supporto e sostegno)**

Il Panel ritiene opportuno monitorare il livello di apprendimento e di soddisfazione dei genitori/caregiver.

### **Priorità della ricerca (supporto e sostegno)**

Il Panel sottolinea la mancanza di dati sulla popolazione in età adolescenziale e suggerisce di effettuare trial randomizzati e controllati, anche nel contesto di Network italiani, con appropriate misure di esito.

## Interventi di *training*

### Letteratura valutata (*training*)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. La ricerca iniziale ha trovato 1878 citazioni di cui 437 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1442 record, sono stati inclusi 24 documenti, corrispondenti a 18 studi clinici randomizzati. (Aldred *et al.*, 2004; Aman *et al.*, 2009; Drew *et al.*, 2002; Divan *et al.*, 2018; Ginn *et al.*, 2017; Grahame *et al.*, 2015; Green *et al.*, 2010; Handen *et al.*, 2015; Ibanez *et al.*, 2018; Nefdt *et al.*, 2010; Oosterling *et al.*, 2010; Pashazadeh Azari *et al.*, 2019; Poslawsky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Sofronoff *et al.*, 2004; Tonge *et al.*, 2006; Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009). Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi un totale di 18 studi clinici randomizzati (1292 partecipanti) che confrontavano gli interventi di *training* per familiari/caregiver con TAU o nessun intervento.

Gli interventi valutati negli studi inclusi erano specifici sul *training* rivolto al genitore (e in alcuni studi alla diade genitore/bambino) in cui vengono insegnate specifiche tecniche per stabilire/migliorare la relazione genitore figlio, ridurre i comportamenti indesiderati, aumentare i comportamenti desiderati.

In 17 studi l'intervento era volto ad adattare la comunicazione alle caratteristiche peculiari del bambino con ASD attraverso l'insegnamento di tecniche per catturare l'attenzione, aumentare la reciprocità e rendere più efficace l'insegnamento di compiti e comportamenti, soprattutto nelle attività di routine della vita quotidiana (Aldred *et al.*, 2004; Aman *et al.*, 2009; Drew *et al.*, 2002; Oosterling *et al.*, 2010; Sofronoff *et al.*, 2004); Web-Based Enhancing Interactions tutorial (Ibanez *et al.*, 2018); fase "Child-Directed Interaction Training del programma Parent-Child Interaction Therapy", con impostazione simile a Early Start Denver and Project ImPACT (Ginn *et al.*, 2017); Managing Repetitive Behaviours Programme (Grahame *et al.*, 2015); DVD interattivo e manuale sulle procedure utilizzate nel PRT per aumentare la comunicazione sociale e la motivazione dei bambini (Nefdt *et al.*, 2010); contextually reflective occupational therapy (Pashazadeh Azari *et al.*, 2019); Positive Parenting adapted to Autism (Poslawsky *et al.*, 2015); RUPP Parent Training Manual per ridurre i sintomi ADHD (Handen *et al.*, 2015); PLAY Project —Play and Language for Autistic Youngsters (Solomon *et al.*, 2014) ; Primary Care Stepping Stones Triple P (Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009); Preschool Autism Communication Trial (Green *et al.*, 2010); Parent mediated intervention for Autism Spectrum Disorder Plus. In Tonge e collaboratori (2006) l'intervento Parent Education and behaviour Management era a più ampio spettro e mirava sia a fornire informazioni ed educazione sull'autismo e sui servizi disponibili, sia a insegnare tecniche specifiche per migliorare la comunicazione e la interazione sociale del bambino, sia infine metodi per gestire lo stress genitoriale.

La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in USA (33,3%), seguita dal Regno Unito (22,2%), dall'Australia (22,2%), e dall'Olanda (11,1%) e dall'Iran (5,5%) e dall'India (5,5%). L'età media dei partecipanti era di 4,97 anni (range 2-9).

Negli studi gli interventi di *training* erano rivolti alle madri per il 100% del campione per tre studi, e in una percentuale che andava dall'88 al 98% per cinque studi. I restanti dieci studi non davano indicazione sul genere dei genitori/caregiver.

La durata media degli interventi era di 23,66 settimane (range: 3-48). Due studi non riportavano il dato. Il numero medio di sessioni era di 11 (range: 4-20) su 12 studi, i restanti cinque studi non riportavano in dato.

Uno studio riportava come criterio di inclusione dei partecipanti con ASD un IQ  $\geq 35$  o una età mentale  $\geq 18$  mesi (valutata con la scala Stanford Binet, Leiter International Performance Scale, o attraverso la Mullen Scales of Development); due studi includevano i bambini con una età mentale minima di 24 mesi e tre studi con una età mentale minima di 12 mesi. Uno studio includeva solo bambini con ASD che avessero meno di 20 "functional words" e uno studio includeva solo bambini con una recente diagnosi di Sindrome di Asperger e uno li escludeva dai criteri di inclusione. Nove studi non riportavano criteri di inclusione né per l'IQ né per le capacità linguistiche.

Nessuno studio riportava un valore di IQ o di capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e nessuno studio riportava tali dati nella descrizione del campione in esame.

La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV (sette studi), il DSM-IV-TR e ADI-R (uno studio), il DSM-IV-TR e l'ADOS (uno studio), ADOS e ADI-R (due studi), solo l'ADOS (uno studio), l'ICD-10 e ADI-R (uno studio). I rimanenti cinque studi non riportavano il dato.

Gli esiti per i quali non è stato possibile estrarre il dato sono stati i seguenti: qualità della vita, abilità di linguaggio, imitazione. Per tutti gli altri esiti votati dal Panel è stato possibile estrarre i dati poiché presenti tra gli studi inclusi.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari\_Interventi psicosociali**.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.8 RCT (722 partecipanti): Divan *et al.*, 2018; Ginn *et al.*, 2018; Ibanez *et al.*, 2018; Solomon *et al.*, 2014; Aldred *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2010; Aman *et al.*, 2009; Handen *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con: Social Responsiveness Scale; Parent interview for autism; SCQ; ADOS; Aberrant Behavior Checklist. È stato considerato un follow up medio di 27 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,25 (IC95% da 0,08 a 0,42); qualità delle prove moderata. Commento: Gli interventi di *training* rivolti

ai genitori/caregiver probabilmente migliorano i sintomi *core* comunicazione ed interazione sociale.

#### Pattern di comportamenti ristretti e attività ripetitive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (441 partecipanti): Aman *et al.*, 2009; Green *et al.*, 2010; Grahame *et al.*, 2015; Handen *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con valutato con Aberrant Behavior Checklist, ADOS, Adult Repetitive Behaviours Questionnaire-2. È stato considerato un follow up medio di 23 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,44 DS (IC95% da 0,25 a 0,63); qualità delle prove: moderata. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare i sintomi *core* comportamenti ristretti attività ripetitive.

#### Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.7 RCT (497 partecipanti): Divan *et al.*, 2018; Ginn *et al.*, 2018; Ibanez *et al.*, 2018; Poslawsky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Tellegen *et al.*, 2014; Tonge *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato con valutato con Parent Stress Index, Parenting Daily Hassles Scale, Patient Health Questionnaire. È stato considerato un follow up medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,25 DS (IC95% da 0,07 a 0,43); qualità delle prove bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare lo stress dei genitori.

#### Abilità adattive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (174 partecipanti): Aldred *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con VABS. È stato considerato un follow up medio di 48 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,02 DS (IC95% da -0,51 a 0,56); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver potrebbero avere un effetto piccolo o nullo nelle abilità adattive.

#### Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso un solo RCT (146 partecipanti): Green *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con uno strumento sviluppato dagli autori (parent-child interaction). È stato considerato un follow up medio di 48 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,47 DS (IC95% da 0,15 a 0,08); qualità delle prove: moderata. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver probabilmente migliorano l'intenzionalità comunicativa.

#### Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (28 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato con ADOS. È stato considerato un follow up medio di 48 settimane. I

risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,76 DS (IC95% da -0,01 a 1,53); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver potrebbero migliorare il funzionamento globale ma le prove sono molto incerte.

#### Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (67 partecipanti): Oosterling *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con CGI-I. È stato considerato un follow up medio di 48 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,13 (IC95% da 0,73 a 1,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver potrebbero migliorare il funzionamento globale CGI-I ma le prove sono molto incerte.

#### Attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (252 partecipanti): Divan *et al.*, 2018; Green *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con Dyadic Communication Measure for Autism. È stato considerato un follow up medio di 36 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,34 DS (IC95% da 0,05 a 0,64); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare l'attenzione condivisa.

#### Irritabilità

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (252 partecipanti): Aman *et al.*, 2009; Handen *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con Aberrant Behavior Checklist-irritability subscale. È stato considerato un follow up medio di 29 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,26 DS (IC95% da 0,07 a 0,6); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare l'irritabilità.

#### Linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.7 RCT (458 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004; Divan *et al.*, 2018; Drew *et al.*, 2002; Ginn *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2010; Oosterling *et al.*, 2010; Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con valutato con VABS, MacArthur Communicative Development Inventory, Preschool Language Scales. È stato considerato un follow up medio di 39 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,42 DS (IC95% da 0,01 a 0,84); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver potrebbero migliorare le abilità del linguaggio ricettivo ma le prove sono molto incerte.

#### Linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.8 RCT (485 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004; Divan *et al.*, 2018; Drew *et al.*, 2002; Ginn *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2010; Neft *et al.*, 2017; Oosterling *et al.*, 2010; Solomon *et al.*, 2014). L'esito è stato valutato con: VABS; MacArthur

Communicative Development Inventory; Peabody Picture Vocabulary Test; Preschool Language Scales e misure di “functional utterances” È stato considerato un follow up medio di 34 settimane. I risultati dell’analisi indicano un valore di SMD pari a 0,12 DS (IC95% da -0,09 a 0,34); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare l’abilità nel linguaggio espressivo.

#### Comportamento problema

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.6 RCT (446 partecipanti): Aman *et al.*, 2009; Ginn *et al.*, 2017; Handen *et al.*, 2015; Sofronoff *et al.*, 2004; Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009. L’esito è stato valutato con: Eyberg Child Behavior Inventory; Home Situations Questionnaire. È stato considerato un follow up medio di 13 settimane. I risultati dell’analisi indicano un valore di SMD pari a 0,54 DS (IC95% da -0,19 a 0,9); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono migliorare i comportamenti problema

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.13 RCT (1144 partecipanti): Aman *et al.*, 2009; Divan *et al.*, 2018; Ginn *et al.*, 2017; Grahame *et al.*, 2015; Handen *et al.*, 2015; Ibanez *et al.*, 2018; Oosterling *et al.*, 2010; Pashazadeh Azari *et al.*, 2019; Poslawky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Tellegen *et al.*, 2014; Tonge *et al.*, 2006; Whittingham *et al.*, 2009. È stato considerato un follow up medio di 29 settimane. I risultati dell’analisi indicano un valore di RR pari a 0,98 (IC95% da 0,94 a 1,01); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi di *training* rivolti ai genitori/caregiver possono avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per Genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere) e per IQ e capacità linguistiche (nessuno studio riportava un valore del IQ o le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e solo pochi studi riportavano tali dati nella descrizione del campione in esame al baseline e tra loro erano molto eterogenei).

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

#### **Raccomandazione ( *training* )**

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

### **Giustificazione (*training*)**

Il Panel ha osservato la presenza di effetti desiderabili piccoli e effetti indesiderabili irrilevanti. La qualità delle prove di efficacia è bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (*training*)**

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori/caregiver di adolescenti.

### **Considerazioni per l'implementazione (*training*)**

Nel corpo di letteratura valutato dal Panel (18 studi), gli interventi diretti al genitore/caregiver erano volti a adattare la comunicazione alle caratteristiche peculiari del bambino con ASD attraverso l'insegnamento di tecniche per catturare l'attenzione, aumentare la reciprocità e rendere più efficace l'insegnamento di compiti e comportamenti nelle attività di routine della vita quotidiana.

Il Panel sottolinea che gli interventi di *training* devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente.

La fase di transizione necessita di particolare attenzione.

Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da persone formate secondo protocolli specifici e deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

I protocolli devono includere la verifica dell'applicazione dell'intervento da parte dei genitori/caregiver nei contesti di vita quotidiana.

### **Monitoraggio e valutazione (*training*)**

Il Panel sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento di *training* nel genitore/caregiver e nel bambino/adolescente.

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

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

### **Priorità della ricerca (*training*)**

Il Panel sottolinea la mancanza di dati su interventi di *training* diretti a genitori/caregiver di adolescenti e suggerisce di effettuare trial randomizzati e controllati RCT, anche nel contesto di Network italiani, con appropriate misure di esito.

## Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale

### Priorità del quesito

Rispetto ai trattamenti psicosociali ci sono prove di efficacia molto variabili e frammentarie soprattutto per la varietà di questa tipologia di interventi.

Questa categoria di interventi psicosociali prevede l'attivazione di una serie di interventi finalizzati a migliorare l'interazione sociale e ad arricchire la comunicazione dei bambini e degli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, e sono composti da una vasta gamma di interventi specifici. Gli interventi che il Panel ha considerato come interventi per la comunicazione e l'interazione sociale sono:

- Comunicazione aumentativa alternativa (AAC)- *Picture exchange communication system* (PECS)
- AAC-Sign language training
- AAC-Speech generating devices
- Verbal Behavior Therapy
- Social stories
- Theory of mind training
- Comic Strip Conversations
- Hidden Curriculum
- Social scripts
- Social Skills Groups

Altri interventi per la comunicazione e interazione sociale includono quelli che utilizzano nuove tecnologie, come quelli erogati tramite computer attraverso software o tramite gioco al computer o attraverso filmati video che il bambino vede al computer o in televisione, o anche interventi erogati attraverso gli speech generating device ovvero attraverso strumenti che sono in grado di generare in voce i messaggi che il soggetto individua attraverso simboli grafici e che successivamente seleziona manualmente. Le prove scientifiche attualmente disponibili a sostegno dell'efficacia di questi interventi molto eterogenei risultavano essere non univoche e non definitive. Si tratta di prove di efficacia limitate che non definivano quale tra i vari approcci di intervento fosse il più efficace con una scelta dell'intervento più appropriato da erogare che ricade sulla valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto. L'uso di interventi a supporto della comunicazione nei soggetti con disturbi dello spettro autistico dunque, è indicato, sebbene le prove di efficacia di questi interventi siano ancora parziali, con un utilizzo che dovrebbe essere circostanziato e accompagnato da una specifica valutazione di efficacia.

L'ERT ha ricercato gli studi randomizzati controllati per gli interventi indicati dal Panel individuando un corpo di letteratura limitato ai seguenti interventi:

- AAC-Picture exchange communication system

- AAC-Speech Generating Device
- Theory of Mind
- Social Skills Groups
- Theory of Mind fornito attraverso 102ispositive informatici

Data l'esiguità delle prove reperite, il Panel ha chiesto all'ERT di condurre un'ulteriore ricerca e valutare la disponibilità di revisioni sistematiche. Tenendo conto della bassa qualità del reporting e del conduct delle revisioni in questo campo, l'ERT ha considerato solo tre revisioni sistematiche che includono single subjects designs (Preston *et al.*, 2009; Schlosser *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2017) inerenti a 3 tipi di intervento (Picture exchange communication system, Speech Generating Device, Social stories). La strategia di ricerca per le revisioni sistematiche ha incluso i termini AAC, PECS, Communication interventions involving speech generating devices, Verbal Behavior Therapy, Social stories, Theory of mind training, ma non ha incluso i termini Sign language training, Comic Strip Conversations, Hidden Curriculum, Social script.

- Una revisione narrativa (Preston *et al.*, 2009) ha selezionato 27 studi pubblicati tra il 1992 e il 2007, che hanno valutato l'efficacia di PECS. Tra questi, gli autori hanno identificato 11 studi con "single subject designs" che hanno coinvolto 29 bambini (range di età 3-12 anni). Solo una minoranza di questi studi ha riportato informazioni sugli strumenti diagnostici o protocolli utilizzati per identificare ASD. La revisione riporta che il PECS sembra essere efficace nel migliorare le abilità comunicative dei bambini ma gli studi presentano limiti metodologici importanti, sia in termini di validità interna che esterna.
- Una scoping review (Schlosser *et al.*, 2015) con l'obiettivo di mappare e sintetizzare le evidenze disponibili sull'efficacia di interventi per la comunicazione e interazione sociale erogati tramite computer attraverso software o tramite gioco al computer o attraverso speech-generating device, rivolti a bambini con ASD. La revisione ha identificato 48 studi sperimentali, con disegno di studio *single-case*, pubblicati fino al 2014, che ha coinvolto 187 bambini e ragazzi, con un range di età compreso tra 3-21 anni (87.1% maschi). Gli studi sono stati classificati in a) studi che hanno valutato l'efficacia di programmi di interventi che includono output vocali; b) studi che hanno confrontato un trattamento con output vocale rispetto ad altri sistemi di CAA ovvero modalità di comunicazione che include tutto ciò che è alternativo alla parola, quali figure, disegni, fotografie, simboli; c) studi che confrontano la presenza rispetto all'assenza di output vocali. Sulla base del disegno dello studio, dell'"*inter-observer agreement*" e dell'integrità del trattamento, la certezza degli studi è stata classificata in quattro categorie: conclusiva, preponderante, suggestiva, e non conclusiva. Tra i 17 studi (n=53; range di età 3-17 anni; 88.7% maschi) che hanno confrontato un trattamento con output vocale rispetto ad altri sistemi di CAA, gli esiti valutati sono stati l'abilità di formulare richieste (12 studi), le preferenze espresse (n=5) e la produzione di speech. Uno studio ha valutato la combinazione tra misure di preferenza espressa e l'abilità di formulare richieste. La tecnologia usata è stata in maggioranza iPod (n = 27), iPod Touch (n=4), iPad (n=6) e iPad mini. Con l'eccezione di tre studi,

due valutati di certezza preponderante e uno di certezza suggestiva, gli studi sono stati valutati come non conclusivi per le criticità nel disegno dello studio, soprattutto per la presenza di un effetto *carry-over*.

- Un rapporto Health Technology Assessment (Wright *et al.*, 2016) aveva, tra i suoi obiettivi, lo sviluppo di una revisione sistematica della letteratura per valutare l'efficacia delle "social stories" per il trattamento di bambini con disturbi dello spettro autistico per il miglioramento della comunicazione interazione sociale, interessi ristretti, abilità adattive e funzionamento globale. La revisione ha identificato 99 studi, in maggioranza con disegno di studio single-case (n=77), between study design (n=7) e altri disegni di studio (n=15). Tra gli studi single-case, la maggioranza aveva arruolato bambini maschi, con età inferiore ai 10 anni. Il 58% dei partecipanti aveva una diagnosi di autismo (58%), seguito da una diagnosi di sindrome di Asperger (14%) e PDD-NOS (3%). Il 18% degli studi riportava un mix di diagnosi mentre nel 6% degli studi il campione presentava disturbi dello spettro autistico, senza ulteriori dettagli. Per quanto riguarda le caratteristiche delle storie sociali, la revisione riporta un'ampia eterogeneità tra gli studi in termini di numero e lunghezza delle storie utilizzate, tipo di formato (illustrazioni, foto, computer, DVD, audio, da solo o in combinazione) e durata dell'intervento (range da 5 a 85 giorni). Negli studi quasi randomizzati il gruppo di confronto era rappresentato da storie senza "social loading". Negli altri studi, due studi non hanno utilizzato nessuna forma di storia e in uno studio non era stato riportato. Tra gli studi "between study design", quattro hanno utilizzato la randomizzazione per l'assegnazione ai due interventi, la maggioranza in un *setting* sperimentale. Il campione arruolato era in maggioranza composto da bambini con una diagnosi di autismo, prevalentemente maschi. Tutti i partecipanti presentavano un basso funzionamento cognitivo. Anche per gli studi "between study design", la revisione riporta un'ampia eterogeneità nelle caratteristiche delle storie sociali in termini di numero, tipo di formato (illustrazioni, foto, computer, DVD, audio, da solo o in combinazione) e durata dell'intervento (da un giorno negli studi quasi randomizzati a un mese negli altri studi). Negli studi quasi randomizzati il gruppo di confronto era rappresentato da storie senza "social loading". Negli altri studi, due studi non hanno utilizzato nessuna forma di storia e in uno studio il gruppo di confronto non era stato riportato. In generale, la revisione riporta che gli studi single-case supportano l'efficacia delle storie sociali. Tuttavia, la maggioranza di questi studi presenta limiti metodologici importanti dovuti al disegno dello studio e criticità nella trasferibilità dei risultati. Anche gli studi "between-groups" mostrano un effetto a favore delle storie sociali ma la valutazione della qualità metodologica evidenzia limiti metodologici nella conduzione degli studi e rischi di distorsione che rendono i risultati incerti.

## Picture exchange communication system (PECS)

### Letteratura valutata (PECS)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Sono state sviluppate due strategie di ricerca. La ricerca di revisioni sistematiche è stata effettuata nei database Medline, Embase, Cochrane Library e PsycINFO senza limiti temporali. La ricerca iniziale ha trovato 910 revisioni sistematiche, 290 duplicati sono stati rimossi. Delle 620 revisioni valutate, otto sono state incluse. Le otto revisioni includevano 23 studi clinici randomizzati con dati utili per questa sintesi. La ricerca di RCT è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, e attraverso registri online di studi clinici, senza limiti temporali; per l'identificazione di studi pubblicati successivamente al 2014. La ricerca iniziale ha trovato 1822 citazioni di cui 683 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1139 record, sono stati inclusi 14 documenti, corrispondenti a 10 studi clinici randomizzati.

Al termine del processo di selezione, dunque, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da uno studio clinico cluster-randomized (87 partecipanti) (Howlin *et al.*, 2007) che confrontava il PECS con nessun intervento. L'età media dei partecipanti era 6,8 anni (DS=1,3), e l'82% era di sesso maschile. Tra i criteri di inclusione c'era una funzionalità verbale minima o nulla, mentre non c'erano criteri riguardanti le capacità intellettive. Il trial è stato condotto nel Regno Unito, la durata del trial era di 36 settimane e il *setting* scolastico.

L'unico esito estraibile è stata la ritenzione in trattamento (numero di partecipanti che hanno concluso il trattamento).

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

### Effetti desiderabili e indesiderabili

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (87 partecipanti): Howlin *et al.*, 2007. L'esito è stato valutato con il numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un follow up medio di 36 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,09 (IC95% da 0,92 a 1,28); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

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

### **Raccomandazione (PECS)**

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

### **Giustificazione (PECS)**

Il Panel ha valutato anche le revisioni sistematiche che includevano studi osservazionali. Queste revisioni non sembravano fornire informazioni aggiuntive che avrebbero cambiato le conclusioni di questi studi.

Anche se il Panel ha giudicato equilibrato il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili, ha comunque ritenuto che ci fossero effetti desiderabili leggermente superiori. Nella valutazione del bilancio degli effetti, il Panel non ha indicato di essere a favore dell'intervento perché la qualità delle prove era molto bassa ma, su una scala continua, il Panel avrebbe espresso un giudizio che si sarebbe collocato tra “non è favorevole né al confronto né all'intervento” e “probabilmente a favore dell'intervento. Anche sulla base di queste considerazioni ha comunque formulato una raccomandazione a favore condizionata.

Nel formulare la raccomandazione, il Panel avrebbe espresso un giudizio “probabilmente a favore” tenendo conto che l'intervento con PECS è mirato a promuovere anche l'intenzionalità comunicativa. Il PECS può essere appreso facilmente e fornisce un mezzo di comunicazione per bambini e adolescenti con un linguaggio funzionale scarso o nullo.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (PECS)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

### **Considerazioni per l'implementazione (PECS)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

In particolare, la letteratura che il Panel ha valutato è riferita ad una popolazione di bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

È opportuno che l'utilizzo del PECS sia coerentemente generalizzato ai diversi contesti di vita del bambino e che venga proposto anche in ambito familiare e scolastico.

### **Monitoraggio e valutazione (PECS)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità comunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

### **Priorità della ricerca (PECS)**

Il Panel ha ritenuto che dovrebbero essere condotti studi osservazionali e, se possibile, randomizzati. Per questo intervento di uso frequente nel contesto italiano, la scarsità di prove è stata sorprendente. Il Panel ritiene che sarebbe opportuno condurre ricerche nei Network italiani, che includano studi osservazionali.

## Speech Generating Device

### Letteratura valutata (Speech Generating Device)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Sono state sviluppate due strategie di ricerca. La ricerca di revisioni sistematiche è stata effettuata nei database Medline, Embase, Cochrane Library e PsycINFO senza limiti temporali. La ricerca iniziale ha trovato 910 revisioni sistematiche, 290 duplicati sono stati rimossi. Delle 620 revisioni valutate, otto sono state incluse. Le otto revisioni includevano 23 studi clinici randomizzati con dati utili per questa sintesi. La ricerca di RCT è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, e attraverso registri online di studi clinici, senza limiti temporali; per l'identificazione di studi pubblicati successivamente al 2014. La ricerca iniziale ha trovato 1822 citazioni di cui 683 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1139 record, sono stati inclusi 14 documenti, corrispondenti a 10 studi clinici randomizzati.

Al termine del processo di selezione, dunque, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da uno studio clinico randomizzato (61 partecipanti) (Kasari *et al.*, 2014) che confrontava gli interventi comunicativi o di interazione sociale, sottogruppo Speech Generating Device, con nessun intervento.

Lo studio era condotto in Nord America, l'età dei partecipanti era di 6,44 anni (DS=1,23), la maggior parte dei partecipanti era rappresentata da maschi (83%) e tra i criteri di inclusione c'era un'abilità di linguaggio recettivo corrispondente ad almeno 24 mesi di età ed erano richieste capacità linguistiche minime (meno di 20 parole nei 20 minuti di Natural Language Sample). L'IQ non era utilizzato come criterio di inclusione.

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano:

- Abilità linguaggio espressivo: Total Different Word Roots with Statistical Analysis of Language Transcripts (TDWR-SALT)
- Intenzionalità comunicativa: Total Socially Communicative Utterances with Statistical Analysis of Language Transcripts (TSCU-SALT)

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

### Effetti desiderabili e indesiderabili

### Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con "spontaneous communicative utterances" (TSCU -SALT) dal clinico). È stato considerato un follow up medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 19,14 (IC95% da 8,8 a 29,48); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, Speech Generating Device potrebbero migliorare l'intenzionalità comunicativa misurata con TSCU-SALT dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

### Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con "total number of different word roots" (TDWR-SALT) dal clinico. È stato considerato un follow up medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 8,79 (IC95% da -0,49 a 18,07); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, Speech Generating Device, potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità di linguaggio espressivo misurate con TDWR-SALT dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con: numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un follow up medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,09 (IC95% da 0,85 a 1,18); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione Speech Generating Device potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento ma ci sono molte incertezze.

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

## **Raccomandazione (Speech Generating Device)**

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

### **Giustificazione (Speech Generating Device)**

Il Panel osserva che gli effetti desiderabili sono moderati e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. Tuttavia, la qualità delle prove è molto bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (Speech Generating Device)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. L'intervento SGD andrebbe preso in considerazione nei bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

### **Considerazioni per l'implementazione (Speech Generating Device)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. L'intervento SGD andrebbe preso in considerazione nei bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

L'implementazione e l'equità di accesso agli speech generating devices potrebbe essere favorita dalla prescrivibilità di questi ausili all'interno dell'SSN.

### **Monitoraggio e valutazione (Speech Generating Device)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità comunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

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

### **Priorità della ricerca (Speech Generating Device)**

Il Panel suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili. Il Panel raccomanda di eseguire studi, anche nel contesto italiano, che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

## Social Skills Groups

### Letteratura valutata (Social Skills Groups)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Sono state sviluppate due strategie di ricerca. La ricerca di revisioni sistematiche è stata effettuata nei database Medline, Embase, Cochrane Library e PsycINFO senza limiti temporali. La ricerca iniziale ha trovato 910 revisioni sistematiche, 290 duplicati sono stati rimossi. Delle 620 revisioni valutate, otto sono state incluse. Le otto revisioni includevano 23 studi clinici randomizzati con dati utili per questa sintesi. La ricerca di RCT è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, e attraverso registri online di studi clinici, senza limiti temporali; per l'identificazione di studi pubblicati successivamente al 2014. La ricerca iniziale ha trovato 1822 citazioni di cui 683 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1139 record, sono stati inclusi 14 documenti, corrispondenti a 10 studi clinici randomizzati.

Al termine del processo di selezione, dunque, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da un totale di 19 studi clinici randomizzati (1358 partecipanti) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione con TAU o nessun intervento (Beaumont *et al.*, 2008; Chester *et al.*, 2019; Choque Olsson *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019; Freitag *et al.*, 2016; Jonsson *et al.*, 2019; Leaf *et al.*, 2017; Kamps *et al.*, 2015; Koenig *et al.*, 2010; Kretzmann *et al.*, 2015; Laugeson *et al.*, 2008; Laugeson *et al.*, 2011; Lopata *et al.*, 2010; Schohl *et al.*, 2013; Thomeer *et al.*, 2012; Thomeer *et al.*, 2016; Van Hecke *et al.*, 2015; White *et al.*, 2013; Yoo *et al.*, 2014).

La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in Nord America (63%), quattro in Europa (21%), due in Oceania (10,5%), uno in Asia (5%). Il numero medio di partecipanti per studio era di 71,5 individui (DS=70,3). La durata media degli studi era di 13,5 settimane (DS=10,1), con 1 studio che non riportava il dato. L'89% degli studi riportava tra i criteri di inclusione un IQ normale ( $\geq 70$ ), e 5 studi (26%) presentavano criteri riguardanti le capacità linguistiche minime per l'inclusione.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,4%), con un'età media di 11,3 anni.

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano molteplici:

- Comunicazione e interazione sociale: ADOS-social interaction; Quality of Socialization Questionnaire by adolescents-host, invite e conflict; SCI-Pro social index; Social Responsiveness Scale; Social Skill Questionnaire; Social Skills Improvement System; Social Skills Rating System; Test of Adolescent Social Skills Knowledge
- Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi: Social Skills Rating System-scala problem behavior
- Abilità adattive: Adaptive Behavior Assessment System II
- Abilità di linguaggio: Behavior Assessment System for Children; ADOS-language and communication

- Intenzionalità comunicativa: Behavior Assessment System for Children Second Edition
- Funzionamento Globale: Developmental Disabled Children's Global Assessment Scale; CGI-I; Aberrant Behavior Checklist total score; Strength and difficulties questionnaire
- Stress dei genitori: Perceived Stress Scale

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

## **Effetti desiderabili e indesiderabili**

### Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con valutato con Social responsiveness scale/genitori; Scala da 0 a 260. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.8 RCT (534 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Laugeson *et al.*, 2011; Lopata *et al.*, 2010; Jonsson *et al.*, 2019; Schohl *et al.*, 2013; Thomeer *et al.*, 2016; Thomeer *et al.*, 2012; White *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 5 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -10,47 (IC95% da -13,94 a -7); qualità delle prove: moderata. Commento: Gli interventi Social Skills Groups probabilmente migliorano i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale valutati dai genitori con la Social Responsiveness Scale.

Esito valutato con valutato con Behavior Assessment System for Children 2 Parent Rating Scale-social skill. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (534 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Thomeer *et al.*, 2016; Thomeer *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 4.76 (IC95% da 0,09 a 8.61); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati da genitori con Behavior Assessment System for Children 2 Parent Rating Scale-social skills.

Esito valutato con valutato con Social Skills Questionnaire/genitori; Scala da: 0 a 60. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (49 partecipanti): Beaumont *et al.*, 2008. È stato considerato un follow up medio di sette settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 12,97 (IC95% da 7,99 a 17,95); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati dai genitori con Social Skill Questionnaire.

Esito valutato con valutato con Social Skills Rating System/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (119 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2008; Laugeson *et al.*, 2011

Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 8,6 (IC95% da 4,72 a 12,47); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurato dai genitori con Social Skills Rating System, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con Quality of Play Questionnaire/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (75 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014; Laugeson *et al.*, 2011. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 0,87 (IC95% da 0,12 a 1,62); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* interazione e comunicazione sociale- misurati con Quality of Play Questionnaire dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con scale diverse/genitori. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (42 partecipanti): Koenig *et al.*, 2010. È stato considerato un follow up medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,11 DS (IC95% da -0,5 a 0,72); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con Social Responsiveness Scale/insegnante o clinico; Scala da 0 a 260. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (284 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Freitag *et al.*, 2016; Jonsoon *et al.*, 2019 Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 14 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 12,67 (IC95% da -19,78 a -5,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con Social Responsiveness Scale dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con scale diverse/insegnante o clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (120 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,75 DS (IC95% da 0,06 a 1,44); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con Test of Adolescent Social Skills Knowledge/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (166 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2008; Laugeson *et al.*, 2011; Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 7,08 DS (IC95% da 5,74 a 8,43); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Group potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurato con Test of Adolescent Social Skills Knowledge dagli adolescenti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con Quality of Play Questionnaire/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (166 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2011; Laugeson *et al.*, 2008; Yoo *et al.*, 2014. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,87 DS (IC95% da 0,72 a 3,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare i sintomi *core*

comunicazione e interazione sociale misurati con Quality of Play Questionnaire dagli adolescenti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con Friendship Qualities Scale/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (91 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,7 DS (IC95% da -2,1 a 3,51); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati con Friendship Qualities Scale dagli adolescenti ma le prove sono molto incerte.

#### Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Esito valutato con valutato con scale diverse/genitori. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 RCT (58 partecipanti): Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,34 DS (IC95% da -8,6 a 0,18); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere migliorare i sintomi *core* interessi ristretti e comportamenti ripetitivi misurati con scale diverse misurate dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

#### Abilità adattive

Esito valutato con Adaptive Behavior Assessment System II/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (296 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 11,91 (IC95% da -1,84 a 25,67); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups, potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità adattive misurate con Adaptive Behavior Assessment System II dai genitori.

Esito valutato con Adaptive Behavior Assessment System II/insegnanti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (296 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Schohl *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 16,79 (IC95% da -18,27 a 51,84); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups, potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità adattive misurate con Adaptive Behavior Assessment System II dagli insegnanti.

#### Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.4 RCT (169 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Koenig *et al.*, 2010; Thomeer *et al.*, 2016; Thomer *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con scale diverse/genitori. È stato considerato un follow up: intervallo da 5 a 16 settimane I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 0,66 (IC95% da 0,05 a 1,28); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skill Group potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sull'intenzionalità comunicativa misurata con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

### Abilità di linguaggio

Esito valutato con ADOS-language and communication/clinico. Per la valutazione di questo esito è stato incluso n.1 (47 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -1,89 (IC95% da -3,2 a 0,58); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare le abilità di linguaggio misurato con ADOS-language and communication, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Behavior Assessment System for Children-idiomatic language subtest/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati n.3 RCT (127 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Thomeer *et al.*, 2016; Thomer *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 0,29 (IC95% da -2,41 a 02,99); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulle abilità di linguaggio misurate con Behavior Assessment System for Children dal clinico.

### Funzionamento globale

Esito valutato con Global Severity Index-severity/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati n.2 RCT (296 partecipanti): Choque *et al.*, 2017; Jonsoon *et al.*, 2019. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -0,38 (IC95% da -0,58 a -0,18); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato con CGI-S dal clinico.

Esito valutato con Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati n.2 RCT (75 partecipanti): Jonsoon *et al.*, 2019; White *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up: intervallo da 14 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 3,85 (IC95% da 0,2 a 7,5); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato con Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse/insegnante o clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati n.2 RCT (182 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Freitag *et al.*, 2016. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,26 DS (IC95% da -0,96 a 1,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul funzionamento globale misurato con scale diverse dall'insegnante o clinico, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con CGI-I, numero of responders/clinico. Per questo esito è stato valutato n.1 RCT (25 partecipanti): White *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,85 (IC95% da 0,59 a 5,79); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero migliorare il

funzionamento globale misurato come numero di soggetti migliorati con CGI-I, ma le prove sono molto incerte.

#### Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (296 partecipanti): Choque *et al.*, 2017; Jonsoon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con parental self-ratings on the Perceived Stress Scale. È stato considerato un follow up: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -1,66 (IC95% da -3,48 a 0,15); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sullo stress dei genitori, misurato con Perceived Stress Scale.

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.14 RCT (1023 partecipanti): Beaumont *et al.*, 2008; Chester *et al.*, 2019; Choque *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019; Lopata *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2014; Kamps *et al.*, 2015; Kretzmann *et al.*, 2015; Koenig *et al.*, 2010; Schol *et al.*, 2013; Thomer *et al.*, 2016; White *et al.*, 2013; Thomer *et al.*, 2012; Van Hecke *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un follow up: intervallo da 5 a 48 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a -0,96 (IC95% da 0,92 a 1,01); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Social Skills Groups potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

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

### **Raccomandazione (Social Skills Groups)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento Social Skills Groups in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità bassa delle prove).

### **Giustificazione (Social Skills Groups)**

Il Panel ha osservato che gli effetti desiderabili sono moderati e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. Tuttavia, la qualità delle prove è bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (Social Skills Groups)**

Il panel ritiene che l'effetto potrebbe essere diverso e maggiore nei sottogruppi di bambini e adolescenti con livello di funzionamento intellettivo più alto.

### **Considerazioni per l'implementazione (Social Skills Groups)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

Il Panel sottolinea che nel corpo di letteratura valutato, l'89% degli studi riportava un  $IQ \geq 70$  tra i criteri di inclusione e i partecipanti avevano un'età media di 11,3 anni.

### **Monitoraggio e valutazione (Social Skills Groups)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità socio comunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

### **Priorità della ricerca (Social Skills Groups)**

È necessario effettuare studi, anche nel contesto di Network italiani, che verifichino l'efficacia degli interventi nei diversi sottogruppi di bambini e adolescenti con ASD (età cronologica e livello di funzionamento intellettivo).

## Theory of mind

### Letteratura valutata (Theory of mind)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Sono state sviluppate due strategie di ricerca. La ricerca di revisioni sistematiche è stata effettuata nei database Medline, Embase, Cochrane Library e PsycINFO senza limiti temporali. La ricerca iniziale ha trovato 910 revisioni sistematiche, 290 duplicati sono stati rimossi. Delle 620 revisioni valutate, otto sono state incluse. Le otto revisioni includevano 23 studi clinici randomizzati con dati utili per questa sintesi. La ricerca di RCT è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, e attraverso registri online di studi clinici, senza limiti temporali; per l'identificazione di studi pubblicati successivamente al 2014. La ricerca iniziale ha trovato 1822 citazioni di cui 683 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1139 record, sono stati inclusi 14 documenti, corrispondenti a 10 studi clinici randomizzati.

Al termine del processo di selezione, dunque, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da un totale di tre studi clinici randomizzati (RCT) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind, con TAU o nessun intervento (364 partecipanti) (Begeer *et al.*, 2010; Begeer *et al.*, 2015; Holopainen *et al.*, 2018).

Tutti gli studi sono stati condotti in Europa. Il numero medio di partecipanti per studio era di 52,5 individui (DS=30,2). La durata media degli studi era di 10,6 settimane (DS=4,6). L'età media dei partecipanti era di 9,7 anni (DS 0,23), la maggior parte erano maschi (91%) e due RCT riportavano tra i criteri di inclusione un IQ normale ( $\geq 70$ ), il terzo non utilizzava IQ come criterio di inclusione.

Le scale utilizzate per la valutazione dell'esito Sintomi *core* – comunicazione-interazione sociale erano le seguenti: Children's Social Behaviour Questionnaire; Social Responsiveness Scale; Social Skill Questionnaire; Social Skills Improvement System.

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

### Effetti desiderabili e indesiderabili

#### Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con Social Responsiveness Scale/genitori. Per questo esito è stato valutato n.1 RCT (97 partecipanti): Begeer *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up medio di otto

settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -8.35 (IC95% da -16.72 a 0,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui i sintomi *core* comunicazione e interazione social misurati dai genitori con la Social Responsiveness Scale, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Social Skills Questionnaire/genitori. Per questo esito è stato valutato n.1 RCT (97 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a -4.85 (IC95% da 1,92 a 7.78); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati dai genitori con Social Skill Questionnaire, ma le prove sono molto incerte

Esito valutato con scale diverse /genitori. Per questo esito è stato valutato n.1 RCT (36 partecipanti): Beeger *et al.*, 2010. È stato considerato un follow up medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,1 DS (IC95% da -0,56 a 0,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto scarse

Esito valutato con scale diverse / insegnante o clinico. Per questo esito è stato valutato n.1 RCT (97 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,47 DS (IC95% da 0,06 a 0,875); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind, potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse.

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.3 RCT (315 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015.; Beeger *et al.*, 2010; Halopainem *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un follow up: intervallo da 8 a 16 settimane I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,03 (IC95% da 0,95 a 1,12); qualità delle prove: bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento

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

#### **Raccomandazione (Theory of mind)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento Theory of Mind in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

### **Giustificazione (Theory of mind)**

Gli effetti desiderabili sono piccoli e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (Theory of mind)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. Nella letteratura valutata dal Panel, l'età media dei partecipanti era di 9,7 anni e due RCT dei tre considerati riportavano tra i criteri di inclusione un  $IQ \geq 70$ .

### **Considerazioni per l'implementazione (Theory of mind)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato

### **Monitoraggio e valutazione (Theory of mind)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità sociocomunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

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

### **Priorità della ricerca (Theory of mind)**

Il Panel ha ritenuto che dovrebbero essere condotti, anche nel Network italiano, studi osservazionali e, se possibile, randomizzati.

Il Panel suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili. Il panel raccomanda di eseguire studi che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

## Theory of mind attraverso dispositivi informatici

### Letteratura valutata (Theory of mind\_ dispositivi informatici)

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari Interventi psicosociali**. Sono state sviluppate due strategie di ricerca. La ricerca di revisioni sistematiche è stata effettuata nei database Medline, Embase, Cochrane Library e PsycINFO senza limiti temporali. La ricerca iniziale ha trovato 910 revisioni sistematiche, 290 duplicati sono stati rimossi. Delle 620 revisioni valutate, otto sono state incluse. Le otto revisioni includevano 23 studi clinici randomizzati con dati utili per questa sintesi. La ricerca di RCT è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, e attraverso registri online di studi clinici, senza limiti temporali; per l'identificazione di studi pubblicati successivamente al 2014. La ricerca iniziale ha trovato 1822 citazioni di cui 683 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 1139 record, sono stati inclusi 14 documenti, corrispondenti a 10 studi clinici randomizzati. Al termine del processo di selezione, dunque, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da un totale di nove studi clinici randomizzati (379 partecipanti) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici (Golan *et al.*, 2010; Lopata *et al.*, 2016; Rice *et al.*, 2015; Silver *et al.*, 2001; Thomeer *et al.*, 2015; Voss *et al.*, 2019; Williams *et al.*, 2012; Young *et al.*, 2012; Hopkins *et al.*, 2011). La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in Nord America (56%), seguita dall'Europa (22%) e dall'Oceania (22%). Il numero medio di partecipanti per studio era di 42,1 individui (DS=15,8). La durata media degli studi era di 4,6 settimane (DS=1,3). Solo due (22%) riportavano tra i criteri di inclusione un IQ normale ( $\geq 70$ ), gli altri non utilizzavano l'IQ come criterio di inclusione. Due studi (22%) presentavano criteri riguardanti le capacità linguistiche minime per l'inclusione, mentre gli altri non utilizzavano questi criteri.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (90%), con un'età media di 8,6 anni (DS=2,68).

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano:

- Comunicazione e interazione sociale: Social Responsiveness Scale; VABS-II-dominio socializzazione;
- Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi: SCQ.

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

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

### Effetti desiderabili e indesiderabili

### Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con Social responsiveness scale/genitori. Per questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (79 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Thoomeer *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up: intervallo da cinque a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 0,32 (IC95% da -5,16 a 5,8); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale, misurato dai genitori con la Social Responsiveness Scale, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Behavior Assessment System for Children 2 Parent rating scale-Social skill. Per questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (79 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Thoomeer *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up: intervallo da cinque a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 1,69 (IC95% da -2,18 a 5,55); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurato dai genitori con la Behavior Assessment System for Children 2 Parent rating scale-Social skill ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse/genitori. Per questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (79 partecipanti): Young *et al.*, 2012; Williams *et al.*, 2012. È stato considerato un follow up: intervallo da tre a quattro settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 0,32 (IC95% da -0,13 a 0,76); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Social Responsiveness Scale /insegnante o clinico. Per questo esito sono stati inclusi n.2 RCT (67 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Rice *et al.*, 2015. È stato considerato un follow up medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 3,78 (IC95% da -8,55 a 0,99); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core*-comunicazione e interazione sociale misurati con Social Responsiveness Scale dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con Social Skills Rating System/genitori. Per questo esito è stato incluso n.1 RCT (49 partecipanti): Hoptkins *et al.*, 2011. È stato considerato un follow up medio di sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di MD pari a 3,16 (IC95% da -2,34 a 8,66); qualità delle prove: molto bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con Social Skills Rating System/genitori, ma le prove sono molto incerte.

### Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Esito valutato scale diverse/genitori. Per questo esito è stato incluso n.1 RCT (25 partecipanti): Young *et al.*, 2013. È stato considerato un follow up medio di tre settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da -0,48 a 1,1); qualità delle prove: molto

bassa. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui sintomi *core* interessi ristretti e comportamenti ripetitivi, ma le prove sono molto incerte.

#### Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi n.5 RCT (319 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Golan *et al.*, 2010; Hoptkins *et al.*, 2011; Thoomer *et al.* 2015; Silver *et al.*, 2001. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un follow up: intervallo da tre a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,01 (IC95% da 0,97 a 1,06); qualità delle prove: moderata. Commento: Gli interventi Theory of mind erogati attraverso dispositivi informatici hanno probabilmente un effetto piccolo o nullo sulla ritenzione in trattamento.

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

### **Raccomandazione (Theory of mind attraverso dispositivi informatici)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento Theory of mind erogato attraverso dispositivi tecnologici in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia).

### **Giustificazione (Theory of mind\_ dispositivi informatici)**

Il Panel riconosce effetti desiderabili piccoli ed effetti indesiderabili irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi (Theory of mind\_ dispositivi informatici)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

### **Considerazioni per l'implementazione (Theory of mind \_ dispositivi informatici)**

Il Panel riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. Il Panel osserva che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione di età media di 8,6 anni.

Il Panel sottolinea la necessità che questi interventi vengano effettuati con la costante supervisione di professionisti esperti nell'intervento.

### **Monitoraggio e valutazione (Theory of mind\_ dispositivi informatici)**

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare un periodico monitoraggio della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità sociocomunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

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

### **Priorità della ricerca (Theory of mind\_ dispositivi informatici)**

Il Panel ha ritenuto che dovrebbero essere condotti, anche nel Network italiano, studi osservazionali e, se possibile, randomizzati.

Il Panel suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili e raccomanda di eseguire studi che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

## Bibliografia

- AA.VV. - Autismo e integrazione sociale - Sintesi di un'esperienza di programmazione integrata del tipo Teacch, per soggetti autistici a Reggio Calabria nel quadriennio 1997-2001 - Laruffa ed., Reggio Calabria, 2002
- Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1420-30.
- Aljehany MS, Bennett KD. Meta-Analysis of Video Prompting to Teach Daily Living Skills to Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Journal of Special Education Technology*. 2019;34(1):17–26
- Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143-54. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181bfd669. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jul;49(7):727.
- American Psychological Association, (2006). Evidence-based practice in psychology. *American Psychologist*, 61(4), 271–285.
- Arduino G., Avagnina N., Gonella E., Peirone S., Terzuolo C., Danna E., Destefanis L., L'approccio TEACCH: esperienze ambulatoriali, domiciliari e scolastiche con un gruppo di bambini autistici, in *Difficoltà di Apprendimento*, Erickson, Trento, 2002
- Bearss K, Burrell TL, Stewart L, Scahill L. Parent Training in Autism Spectrum Disorder: What's in a Name? *Clin Child Fam Psychol Rev*. giugno 2015;18(2):170–82.
- Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jul;49(7):743-53. Epub 2008 Jul 1. Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Aug;49(8):895.
- Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, Boer F. Theory of Mind training in children with autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2011 Aug;41(8):997-1006.
- Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2015 Dec;8(6):738-48.
- Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol*. 2012 Sep;48(5):1476-87.
- Boyd BA, Hume K, McBee MT, Alessandri M, Gutierrez A, Johnson L, Sperry L, Odom SL. Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Feb;44(2):366-80.
- Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52.
- Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from a social-communication-based intervention. *Autism*. 2013 Mar;17(2):220-41.

- Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord.* 2016 Jun;46(6):2211-2223.
- Chester M, Richdale AL, McGillivray J. Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum. *J Autism Dev Disord.* 2019 Jun;49(6):2231-2242.
- Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Jul;56(7):585-592.
- Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord.* 2017 Aug 15;218:260-268.
- Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, *et al.* Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry.* giugno 2021;20(2):244–75.
- D’Elia L, Valeri G, Sonnino F, Fontana I, Mammone A, Vicari S. A longitudinal study of the teach program in different settings: the potential benefits of low intensity intervention in preschool children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014 Mar;44(3):615-26.
- Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):e17-23.
- Dawson G, Zanolli K. Early intervention and brain plasticity in autism. *Novartis Found Symp.* 2003;251:266–74; discussion 274-280, 281–97.
- Dekker V, Nauta MH, Timmerman ME, Mulder EJ, van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, van Warners S, Vet LJJ, Hoekstra PJ, de Bildt A. Social skills group training in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Mar;28(3):415-424.
- Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, *et al.* Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med.* Apr 15 2022
- Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. *Autism Res.* 2019 Feb;12(2):328-339.
- Drew A, Baird G, Baron-Cohen S, Cox A, Slonims V, Wheelwright S, Swettenham J, Berry B, Charman T. A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Dec;11(6):266-72.
- Early Intervention of Autism: A Case for Floor Time Approach. In: Fitzgerald, M. , editor. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume I* [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/43407> doi: 10.5772/54378
- Espanola E. A randomized comparison of two instructional sequences for imitation intervention for children with autism spectrum disorders. ProQuest ETD Collection for FIU. 1 gennaio 2016;1–115.
- Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child’s diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014 Jan;168(1):40-6.

- Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 May;57(5):596-605.
- Fujii C, Renno P, McLeod BD, Lin CE, Decker K, Zielinski K, et al. Intensive Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in School-aged Children with Autism: A Preliminary Comparison with Treatment-as-Usual. *School Mental Health*. 1 marzo 2013;5(1):25–37.
- Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children With Autism Spectrum Disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178.
- Ginn NC, Clonsky LN, Eyberg SM, Warner-Metzger C, Abner JP. Child-Directed Interaction Training for Young Children With Autism Spectrum Disorders: Parent and Child Outcomes. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017 Jan-Feb;46(1):101-109.
- Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79.
- Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6.
- Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82.
- Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2152-60.
- Greenspan S. I. & Wieder S. (2006). *Trattare l'autismo*. Milano, Raffaello Cortina, 2007
- Greenspan SI, Wieder S. A Functional Developmental Approach to Autism Spectrum Disorders. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*. 1 settembre 1999;24(3):147–61.
- Gutstein S. & Sheely R.K. (2002). *Sviluppare le relazioni nei disturbi autistici*. Vol. 1. Trento, Erickson, 2005. (titolo originale: *Relationship Development Intervention with Young Children: Social and Emotional Development Activities for Asperger Syndrome, Autism, PDD and NLD*. Jessica Kingsley Publishers
- Gutstein SE, Burgess AF, Montfort K. Evaluation of the relationship development intervention program. *Autism*. 2007 Sep;11(5):397-411.
- Hajiabolhasani-Nargani Z, Najafi M, Mehrabi T. Effect of mobile parenting skills education on anxiety of the mothers with autistic children. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Nov-Dec;21(6):572-576.
- Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15.

- Hemdi A, Daley D. The Effectiveness of a Psychoeducation Intervention delivered via WhatsApp for mothers of children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Kingdom of Saudi Arabia: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev.* 2017 Nov;43(6):933-941.
- Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? *J Autism Dev Disord.* 2019 Oct;49(10):3965-3972.
- Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord.* 2011 Nov;41(11):1543-55.
- Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 May;48(5):473-81.
- Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil.* gennaio 2009;114(1):23-41.
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics.* gennaio 2020;145(1):e20193447.
- Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res.* 2018 Apr;11(4):667-678.
- Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil.* 2017 May;20(4):236-246.
- Ingersoll B, Dvortcsak A, Whalen C, Sikora D. The Effects of a Developmental, Social-Pragmatic Language Intervention on Rate of Expressive Language Production in Young Children With Autistic Spectrum Disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities.* 2005;20(4):213-22.
- Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2010 Sep;40(9):1154-60.
- Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Göröling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Feb;28(2):189-201.
- Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012 Jan;53(1):97-105.
- Kamps D, Thiemann-Bourque K, Heitzman-Powell L, Schwartz I, Rosenberg N, Mason R, Cox S. A comprehensive peer network intervention to improve social communication of children with autism spectrum disorders: a randomized trial in kindergarten and first grade. *J Autism Dev Disord.* 2015 Jun;45(6):1809-24.
- Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006 Jun;47(6):611-20 Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 May;48(5):523.
- Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord.* 2010 Sep;40(9):1045-56.

- Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46.
- Koenig K, White SW, Pachler M, Lau M, Lewis M, Klin A, Scahill L. Promoting social skill development in children with pervasive developmental disorders: a feasibility and efficacy study. *J Autism Dev Disord*. 2010 Oct;40(10):1209-18.
- Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. novembre 2011;20(4):265-76.
- Kretzmann M, Shih W, Kasari C. Improving peer engagement of children with autism on the school playground: a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):20-8.
- Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416.
- Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 8 marzo 2014;383(9920):896-910.
- Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21.
- Laugeson EA, Frankel F, Gantman A, Dillon AR, Mogil C. Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):1025-36.
- Laugeson EA, Frankel F, Mogil C, Dillon AR. Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 Apr;39(4):596-606.
- Lawton K, Kasari C. Brief report: longitudinal improvements in the quality of joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Feb;42(2):307-12.
- Leaf JB, Leaf JA, Milne C, Taubman M, Oppenheim-Leaf M, Torres N, Townley-Cochran D, Leaf R, McEachin J, Yoder P; Autism Partnership Foundation. An Evaluation of a Behaviorally Based Social Skills Group for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):243-259.
- Lofth T, Hajizadeh A, Moja L, Akl EA, Piggott T, Kredon T *et al*. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol* 2021;23:S0895-4356(21)00314-0.
- Lomascolo T., Vaccaro A., Villa S. (a cura di), *Autismo: modelli applicativi nei servizi*, Vannini, Brescia, 2003
- Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD, Donnelly JP, McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;21:25-36.
- Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Nida RE, Lee GK. Effectiveness of a manualized summer social treatment program for high-functioning children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):890-904.
- Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Toomey JA, Nida RE, Lee GK, Smerbeck AM, Rodgers JD. RCT of a manualized social treatment for high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Nov;40(11):1297-310.

Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol*. 1987 Feb;55(1):3-9.

MA. Developing a Proposed Training Program Based on Discrete Trial Training (DTT) to Improve the Non-verbal Communication Skills in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Special Education*. 2018;13.

Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, García Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262.

Mahoney G, Solomon R. Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1860-71.

Makrygianni MK, Gena A, Katoudi S, Galanis P. The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 luglio 2018; 51:18–31.

Malik S. The effects of reciprocal imitation training on behaviour and brain activity in children with autism [dissertation on the Internet]. Birmingham (UK). University of Birmingham; 2016. Disponibile all'indirizzo: [https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/6850/1/Malik16PhD\\_Redacted.pdf](https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/6850/1/Malik16PhD_Redacted.pdf)

Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158.

Martinez JR, Werch BL, Conroy MA. School-Based Interventions Targeting Challenging Behaviors Exhibited by Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*. settembre 2016;51(3):265–80.

McConachie H, Randle V, Hammal D, Le Couteur A. A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):335-40.

McNally Keehn RH, Lincoln AJ, Brown MZ, Chavira DA. The Coping Cat program for children with anxiety and autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):57-67. doi: 10.1007/s10803-012-1541-9.

Medavarapu S, Marella LL, Sangem A, Kairam R. Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus*. 2019 Jan 16;11(1):e3901. doi: 10.7759/cureus.3901.

Mesibov, G.B., Shea, V. (2010). The TEACCH Program in the Era of Evidence-Based Practice. *J Autism Dev Disord* 40, 570–579. Tr. It. Il programma TEACCH nell'era della pratica basata sull'evidenza, *Autismo e Disturbi dello sviluppo*, 11, 1, 2013

Micheli E. Dealing with the Reality of Autism: A Psychoeducational Program in Milan, Italy. *International Journal of Mental Health*. 1 marzo 2000;29(1):50–71.

Micheli E., Autismo, verso una migliore qualità della vita, Laruffa, Reggio Calabria, 1999

Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Jul;86(7):631-644.

Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling

Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2017 Nov;47(11):3446-3457.

Murza KA, Schwartz JB, Hahs-Vaughn DL, Nye C. Joint attention interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Lang Commun Disord.* 2016 May;51(3):236-51

NasoudiGharehBolagh R, Zahednezhad H Vosoughillkhchi S. The Effectiveness of Treatment-Education Methods in Children with Autism Disorders. In: Uzunboyu H, Demirok M, editors.. 3rd World Conference on Psychology, Counseling and Guidance, Wcpcg Procedia Social and Behavioral Sciences.; 2012.

National Research Council (2001) Educating Children with Autism. National Academy Press. Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington DC.

Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions.* 1 gennaio 2010;12(1):23–32.

Oosterling I, Visser J, Swinkels S, Rommelse N, Donders R, Woudenbergh T, Roos S, van der Gaag RJ, Buitelaar J. Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *J Autism Dev Disord.* 2010 Dec;40(12):1447-58.

Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One.* 2008;3(11): e3755.

Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord.* 1998 Feb;28(1):25-32.

Pajareya K, Nopmaneejumrulers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism.* 2011 Sep;15(5):563-77.

Panerai S, Ferrante L, Zingale M. Benefits of the Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children (TEACCH) programme as compared with a non-specific approach. *J Intellect Disabil Res.* 2002 May;46(Pt 4):318-27.

Panerai S, Zingale M, Trubia G, Finocchiaro M, Zuccarello R, Ferri R, Elia M. Special education versus inclusive education: the role of the TEACCH program. *J Autism Dev Disord.* 2009 Jun;39(6):874-82.

Pashazadeh Azari Z, Hosseini SA, Rassafiani M, Samadi SA, Hoseinzadeh S, Dunn W. Contextual Intervention Adapted for Autism Spectrum Disorder: An RCT of a Parenting Program with Parents of Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Iran J Child Neurol.* 2019 Fall;13(4):19-35.

Perihan C, Burke M, Bowman-Perrott L, Bicer A, Gallup J, Thompson J, Sallse M. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Reducing Anxiety in Children with High Functioning ASD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2020 Jun;50(6):1958-1972.

Picardi A, Gigantesco A, Tarolla E, Stoppioni V, Cerbo R, Cremonese M, Alessandri G, Lega I, Nardocci F. Parental Burden and its Correlates in Families of Children with Autism Spectrum Disorder: A Multicentre Study with Two Comparison Groups. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2018 Jul 31;14:143-176.

- Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUT): A randomized controlled trial. *Autism*. 2015 Jul;19(5):588-603.
- Praphatthanakunwong N, Kiatrungrit K, Hongsanguansri S, Nopmaneejumrulers K. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. *Gen Psychiatr*. 2018 Oct 31;31(2):e000009.
- Prizant BM, Wetherby AM. Understanding the continuum of discrete-trial traditional behavioral to social-pragmatic developmental approaches in communication enhancement for young children with autism/PDD. *Semin Speech Lang*. 1998;19(4):329–52; quiz 353; 424.
- Qi CH, Barton EE, Collier M, Lin YL. A Systematic Review of Single-Case Research Studies on Using Video Modeling Interventions to Improve Social Communication Skills for Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 1 dicembre 2018;33(4):249–57.
- Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5):CD009260.
- Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* (Basel). 2018 Jan 30;5(2):19.
- Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86.
- Rivera G, Gerow S, Kirkpatrick M. A review of school-based interventions to reduce challenging behavior for adolescents with ASD. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2019; 31:1–21.
- Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, Greenon J, Colombi C, Dawson G, Vismara LA, Sugar CA, Hellemann G, Whelan F, Talbott M. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Sep;58(9):853-865.
- Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65.
- Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *Am J Ment Retard*. 2005 Nov;110(6):417-38. doi: 10.1352/0895-8017(2005)110[417:IBTFCW]2.0.CO;2..
- Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, Cassidy M, Dunham K, Feldman JI, Crank J, Albarran SA, Raj S, Mahub P, Woynaroski TG. Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children. *Psychol Bull*. 2020 Jan;146(1):1-29.
- Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1072-1078.
- Sanz-Cervera P, Fernández-Andrés MI, Pastor-Cerezuela G, Tárrega-Mínguez R. The effectiveness of TEACCH intervention in autism spectrum disorder: A review study. *Papeles del Psicólogo*. 2018; 39:40–50.

- Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Childhood Research Quarterly*. 1 aprile 2013;28(2):249–58.
- Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867.
- Schohl KA, Van Hecke AV, Carson AM, Dolan B, Karst J, Stevens S. A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):532-45.
- Schopler & Reichler, 1971. Parents-as-cotherapists in the treatment of psychotic children, *J Autism Child Schizophr*. 1971 Jan-Mar;1(1):87-102.
- Schopler E (1997). L'implementazione della filosofia TEACCH, In Cohen D.J & Volkmar F.R. (1997). *Autismo e Disturbi Generalizzati dello sviluppo* - Vol. II, Brescia, Vannini, 2004.
- Schopler E, Brehm SS, Kinsbourne M, Reichler RJ. Effect of treatment structure on development in autistic children. *Arch Gen Psychiatry*. 1971 May;24(5):415-21.
- Schopler E., Lansing M., Waters L. (1983):Attività didattiche per autistici.Masson, Milano, 1995.
- Schopler E., Reichler R.J., Lansing M. (1980):Strategie educative nell'autismo. Masson, Milano, 1991.
- Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, Kasari C, Ingersoll B, Kaiser AP, Bruinsma Y, McNerney E, Wetherby A, Halladay A. Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: Empirically Validated Treatments for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015 Aug;45(8):2411-28.
- Shire SY, Gulrud A, Kasari C. Increasing Responsive Parent-Child Interactions and Joint Engagement: Comparing the Influence of Parent-Mediated Intervention and Parent Psychoeducation. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1737-47.
- Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*. 2001 Sep;5(3):299-316.
- Smith T, Eikeseth S. O. Ivar Iovaas: pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord*. marzo 2011;41(3):375–8.
- Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):269-85. Erratum in: *Am J Ment Retard* 2000 Nov;105(6):508. Erratum in: *Am J Ment Retard* 2001 May;106(3):208.
- Smith T, Iadarola S. Evidence Base Update for Autism Spectrum Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(6):897–922.
- Sofronoff K, Leslie A, Brown W. Parent management training and Asperger syndrome: a randomized controlled trial to evaluate a parent-based intervention. *Autism*. 2004 Sep;8(3):301-17.
- Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85.
- Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85.

- Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS, Jane Mutch P, Selles RR, Ung D, Murphy TK. The effect of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):132-142.e2.
- Storch EA, Lewin AB, Collier AB, Arnold E, De Nadai AS, Dane BF, Nadeau JM, Mutch PJ, Murphy TK. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for adolescents with autism spectrum disorders and comorbid anxiety. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):174-81.
- Sussman, F. *More Than Words: helping parents promote communication and social skills in children with autism spectrum disorder*. Toronto: Hanen Centre; 1999.
- Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y, Ota A, Furukawa TA. A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: a randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jun 30;10:1141-53.
- Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E, Mori R, Hwang Y, Kobayashi E, *et al*. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One*. 2017;12(12):e0186502.
- Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200.
- Thomeer ML, Lopata C, Donnelly JP, Booth A, Shanahan A, Federiconi V, McDonald CA, Rodgers JD. Community Effectiveness RCT of a Comprehensive Psychosocial Treatment for High-Functioning Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(sup1):S119-S130.
- Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA, Lee GK, Smerbeck AM, *et al*. Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942-54.
- Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27.
- Tiede G, Walton KM. Meta-analysis of naturalistic developmental behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2019 Nov;23(8):2080-2095.
- Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569.
- Tsang SK, Shek DT, Lam LL, Tang FL, Cheung PM. Brief report: application of the TEACCH program on Chinese pre-school children with autism--Does culture make a difference? *J Autism Dev Disord*. 2007 Feb;37(2):390-6. doi: 10.1007/s10803-006-0199-6.
- Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698.
- Van Hecke AV, Stevens S, Carson AM, Karst JS, Dolan B, Schohl K, McKindles RJ, Rempel R, Brockman S. Measuring the plasticity of social approach: a randomized controlled trial of the effects of the PEERS intervention on EEG asymmetry in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Feb;45(2):316-35.

- Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373.
- Virues-Ortega J, Julio FM, Pastor-Barriuso R. The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies. *Clin Psychol Rev*. 2013 Dec;33(8):940-53.
- Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M, *et al*. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. febbraio 2014;53(2):237-57.
- Wang N, Wang Y, Han H. Efficiency of Relational Development Intervention Program for Children with Autism. In Atlantis Press; 2019. pag. 827-32.
- Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014 Aug;18(6):658-71.
- Watson LR., Lord C., Schaffer B., Schopler E. (1989), *La comunicazione spontanea nell'autismo (secondo il metodo Teacch)*, Erickson, Trento, 1997
- Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Nov;59(11):1180-1191.
- Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B, Sathe N, Travis R, Aiello R, Williamson E, Veenstra-VanderWeele J, Krishnaswami S, Jerome R, Warren Z. Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder: Behavioral Interventions Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Aug. Report No.: 14-EHC036-EF.
- Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):1827-35.
- Weston L, Hodgekins J, Langdon PE. Effectiveness of cognitive behavioural therapy with people who have autistic spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Nov;49:41-54.
- White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94.
- Whittingham K, Sofronoff K, Sheffield J, Sanders MR. Stepping Stones Triple P: an RCT of a parenting program with parents of a child diagnosed with an autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 May;37(4):469-80. Erratum in: *J Abnorm Child Psychol*. 2014 Oct;42(7):1249.
- Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76.
- Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57.
- Wood JJ, Drahota A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Mar;50(3):224-34.
- Wood JJ, Ehrenreich-May J, Alessandri M, Fujii C, Renno P, Laugeson E, Piacentini JC, De Nadai AS, Arnold E, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Cognitive behavioral therapy for early adolescents

with autism spectrum disorders and clinical anxiety: a randomized, controlled trial. *Behav Ther.* 2015 Jan;46(1):7-19.

Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, Kerns CM, Seltzer M, Small BJ, Lewin AB, Storch EA. Cognitive Behavioral Treatments for Anxiety in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020 May 1;77(5):474-483.

Xu Y, Yang J, Yao J, Chen J, Zhuang X, Wang W, *et al.* A Pilot Study of a Culturally Adapted Early Intervention for Young Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Journal of Early Intervention.* 1 marzo 2018;40(1):52-68.

Yoo HJ, Bahn G, Cho IH, Kim EK, Kim JH, Min JW, Lee WH, Seo JS, Jun SS, Bong G, Cho S, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Park S, Laugeson EA. A randomized controlled trial of the Korean version of the PEERS® parent-assisted social skills training program for teens with ASD. *Autism Res.* 2014 Feb;7(1):145-61.

Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Autism Dev Disord.* 2012 Jun;42(6):984-91.

