

DOMANDA

Negli adulti con ASD senza co-occorrenza di ADHD, si dovrebbero utilizzare farmaci stimolanti vs. non utilizzare farmaci stimolanti?	
POPOLAZIONE:	Adulti con ASD senza co-occorrenza di ADHD
INTERVENTO:	Farmaci stimolanti
CONFRONTO:	No farmaci stimolanti
ESITI PRINCIPALI:	Qualità della vita (QOL); Sintomi ADHD ; Sintomi ADHD ; Funzionamento globale; Comportamento problema - Autoaggressività; Disturbi del sonno; Narcolessia; Sintomi depressivi; Dropout; Dropout dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi (qualunque); Vertigini; Sonnolenza; Mal di testa; Insonnia; Nausea; Tremore; Suicidio
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	LINEA GUIDA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO NEGLI ADULTI
CONFLITTI DI INTERESSE:	<p>INTERESSE:</p> <p>La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Bergamin Consuelo, Bertelli Marco, Catania Danilo, Cavagnola Roberto, Cirrincione Pietro, Corti Serafino, Crognale Marusca, Faggioli Raffaella, Giogoli Anna Maria, Grittani Serenella, Pace Pasqualina, Starace Fabrizio, Valenti Marco, Schuenemann Holger, Barbui Corrado</p> <p>Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: : Pierluigi Politi; Roberto Keller</p> <p>Membri assenti: Serenella Grittani; Mauro Andreoli.</p>

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) è una condizione clinica eterogenea che, in accordo ai criteri diagnostici del DSM-5 (manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali, quinta edizione), si classifica tra i disturbi del neurosviluppo, e si caratterizza per un deficit persistente nelle aree della comunicazione e dell'interazione sociale e per pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi (APA, 2013).</p> <p>Il disturbo dello spettro autistico è una condizione permanente la cui sintomatologia è riconoscibile già nella prima infanzia e perdura nell'adolescenza e nell'età adulta. Tale condizione limita significativamente la capacità dell'individuo di condurre attività quotidiane e partecipare alla vita sociale in modo soddisfacente e richiede un livello di supporto variabile, a seconda della gravità sintomatologica.</p> <p>L'epidemiologia dell'autismo negli adulti si basa su proiezioni che riflettono i dati di letteratura provenienti dagli studi sull'infanzia. In Italia attualmente la prevalenza nei bambini è di circa 1.35% (dati Osservatorio Nazionale Autismo- Istituto Superiore di Sanità, non pubblicato) –mentre nel resto dell'Europa varia da 0.63% in Danimarca e Svezia, a 1.16% nel Regno Unito. Negli Stati Uniti la prevalenza è cresciuta molto negli ultimi 20 anni, passando da 0.67% nel 2000 a 1.14% nel 2008, e nel</p>	

	<p>2018 a 1.7% (1 su 59) (Centers for disease control and prevention, 2018). La prevalenza media nel mondo, da studi europei, asiatici ed americani, si attesta tra 1% e 2% (Centers for disease control and prevention, 2016).</p> <p>In un recente studio inglese si stima che la prevalenza combinata dell'autismo negli adulti di tutte le età sia dell'1.1% (11/1.000 o 1:90) (Brugha e coll, 2016) e sempre in Inghilterra, è stato identificato uno studio che ha calcolato una prevalenza di 98 su 10.000 ASD nella popolazione adulta (Brugha e coll, 2011). In una revisione sistematica di studi epidemiologici condotta nel 2010, la prevalenza globale di ASD era 7,6 per 1000 (1 su 132) (Brugha e coll, 2011). Non è conosciuto il tasso di disabilità intellettiva (DI) associato a tale condizione tuttavia uno studio ha indagato la prevalenza dell'autismo nella popolazione con DI. In individui con DI, da grave a moderato, emerge che il 39.3% presenta in associazione ASD rispetto al 1% nel campione con DI lieve o nessuna compromissione cognitiva (Brugha e coll, 2016).</p> <p>Il disturbo dello spettro autistico può limitare significativamente la capacità di un individuo di condurre attività quotidiane e partecipare alla vita sociale in modo soddisfacente. Mentre alcuni individui con ASD sono in grado di vivere in modo indipendente, altri hanno gravi disabilità e necessitano di assistenza e supporto per tutta la vita. La presa in carico della persona con ASD e della sua famiglia, in tutte le età della vita, è indispensabile fin dall'avvio del percorso di valutazione e necessita di adattamenti orientati 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-unificatadel-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-ilmiglioramento-della-qualita-e-dellappropriatezza-degli-interve-561197/, Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199).</p> <p>Gli individui con ASD spesso presentano altre condizioni concomitanti, tra cui l'epilessia, la depressione, l'ansia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Posey e coll, 2008).</p> <p>Tali disturbi spesso impongono un carico emotivo ed economico significativo sia per le persone con queste condizioni e sia per le loro famiglie. Prendersi cura delle persone nello spettro severo può essere impegnativo, specialmente laddove l'accesso ai servizi e al supporto è inadeguato (World Health Organization, WHO. Autism spectrum disorders. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders; 2018.).</p> <p>Gli psicostimolanti vengono comunemente utilizzati nel trattamento dell'ADHD (Sturman e coll, 2017; Patra e coll, 2019). Le stime di prevalenza suggeriscono che 11-14% degli individui con ASD sono trattati per i sintomi di ADHD con farmaci stimolanti (Aman e coll, 1995; 2003; Langworthy e coll, 2002; Martin e coll, 1999). Rispetto all'utilizzo degli psicostimolanti è stata spesso riportata un'efficacia minore e una maggiore incidenza di eventi avversi se utilizzati nel trattamento di individui con ASD e ADHD rispetto agli individui con sola diagnosi di ADHD (Patra e coll, 2019).</p>	
--	--	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica delle prove di evidenza è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, ed attraverso registri online di studi clinici. La ricerca iniziale ha trovato 886 citazioni di cui 457 duplicati, che sono stati rimossi. La ricerca non ha restituito nessuno studio. Abbiamo quindi incluso studi clinici randomizzati sull'uso di psicostimolanti in bambini ed adolescenti con ASD. Dopo aver applicato i suddetti criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da 39 documenti, corrispondenti a 13 studi clinici randomizzati (582 partecipanti).</p> <p>Di questi:</p> <p>a) Atomoxetina vs placebo: 5 RCT (Arnold e coll, 2006; Eslamzadeh e coll, 2018; Handen e coll, 2015; NCT00498173, 2017; Harfterkamp e coll, 2012), 4 paralleli, 1 crossover (studio incrociato), per un totale di 345 partecipanti.</p>	<p>A seguito della revisione, gli effetti sono stati considerati "piccoli" perchè sono stati estrapolati da persone ASD senza ADHD.</p>

	<p>b) Metilfenidato vs placebo: 5 RCT (Ghuman e coll, 2009; Handen e coll, 2000; Pearson e coll, 2013; RUPP, 2005; Quintana e coll, 1995), tutti con disegno crossover (studio incrociato), per un totale di 127 partecipanti.</p> <p>c) Clonidina vs placebo: 1 RCT (Jaselskis e coll, 1992), crossover (studio incrociato), composto da 8 partecipanti.</p> <p>d) Guanfacina vs placebo: 1 RCT (Scahill e coll, 2015), parallelo, un totale di 62 partecipanti.</p> <p>e) Piracetam vs placebo: 1 RCT (Akhondzadeh e coll, 2008), parallelo, un totale di 40 partecipanti.</p> <p>I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,3 anni.</p> <p>I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (15,4% studi), DSM-IV (53.9% degli studi), DSM-V (7.7% degli studi). Sei studi riportavano l'uso di scale di supporto alla diagnosi, quali l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), l'Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS), il Childhood Autism Rating Scale (CARS) e il Social Communication Questionnaire (SCQ). Nove studi includevano bambini ed adolescenti con ASD a partire da una soglia di gravità della condizione, che è stata misurata in modo eterogeneo nei vari studi, tramite le scale ADI-R, Clinical Global Impressions (CGI), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Conners Parent Rating Scale (CPS), Conners Teacher Rating Scale (CTS), Swanson, Nolan, and Pelham scales - fourth edition (SNAP-IV), ADHD Rating Scale (ADHD-RS), Aberrant Behavior Checklist (ABC). Quattro studi (Arnold e coll, 2006; Harfterkamp e coll, 2012; NCT00498173, 2017; Pearson e coll, 2013) hanno incluso solo bambini ed adolescenti ASD che avevano una comorbidità con l'ADHD, mentre altri cinque (Ghuman e coll, 2009; Handen e coll, 2000; Handen e coll, 2015; RUPP, 2005; Scahill e coll, 2015) hanno incluso solo pazienti con livelli elevati di iperattività, impulsività o inattezzione, valutate con strumenti, quali ADI-R, CPS/CTS, SNAP, ABC-hyperactivity. Un solo studio (Eslamzadeh e coll 2018) ha escluso a priori bambini e adolescenti ASD con comorbidità ADHD.</p> <p>La dimensione del campione variava da 8 (Jaselskis e coll, 1992) a 128 (Handen e coll, 2015) partecipanti, con una dimensione media del campione di 45 (DS=37). La durata dei periodi di trattamento variava da 1 a 10 settimane, con una durata mediana di 6 settimane.</p> <p>Dieci studi reclutavano pazienti negli USA, due in Iran e uno in Olanda. Le scale utilizzate per misurare gli esiti di interesse erano ABC, CARS, Child and Adolescent Symptom Inventory-Anxiety subscale (CASI-Anxiety), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ), Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS), Nisonger Child Behavior Rating Form (N-CBRS), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0, Stereotyped Behavior Scale (SBS).</p> <p>Per quanto riguarda gli eventi avversi sono stati cercati dati provenienti da studi non randomizzati su popolazione adulta con ASD. La ricerca non ha restituito nessuno studio.</p> <p>Successivamente sono stati cercati dati di studi provenienti da studi randomizzati e l'uso degli stimolanti su una popolazione adulta non necessariamente con ASD. È stata identificata una revisione sistematica che ha analizzato gli eventi avversi associati all'uso degli psicostimolanti in una popolazione adulta con depressione (Candy e Jones, 2008).</p> <p><i>Per ulteriore approfondimento dei risultati vedasi Appendice 1.</i></p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
----------------	--	----------------------------------

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

La ricerca sistematica delle prove di evidenza è stata effettuata nei database Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO, ed attraverso registri online di studi clinici. La ricerca iniziale ha trovato 886 citazioni di cui 457 duplicati, che sono stati rimossi. La ricerca non ha restituito nessuno studio. Abbiamo quindi incluso studi clinici randomizzati sull'uso di psicostimolanti in bambini ed adolescenti con ASD. Dopo aver applicato i suddetti criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da 39 documenti, corrispondenti a 13 studi clinici randomizzati (582 partecipanti).

Di questi:

a) Atomoxetina vs placebo: 5 RCT (Arnold e coll, 2006; Eslamzadeh e coll, 2018; Handen e coll, 2015; NCT00498173, 2017; Harfterkamp e coll, 2012), 4 paralleli, 1 crossover (studio incrociato), per un totale di 345 partecipanti.

b) Metilfenidato vs placebo: 5 RCT (Ghuman e coll, 2009; Handen e coll, 2000; Pearson e coll, 2013; RUPP, 2005; Quintana e coll, 1995), tutti con disegno crossover (studio incrociato), per un totale di 127 partecipanti.

c) Clonidina vs placebo: 1 RCT (Jaselskis e coll, 1992), crossover (studio incrociato), composto da 8 partecipanti.

d) Guanfacina vs placebo: 1 RCT (Scahill e coll, 2015), parallelo, un totale di 62 partecipanti.

e) Piracetam vs placebo: 1 RCT (Akhondzadeh e coll, 2008), parallelo, un totale di 40 partecipanti.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,3 anni.

I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (15,4% studi), DSM-IV (53,9% degli studi), DSM-V (7,7% degli studi). Sei studi riportavano l'uso di scale di supporto alla diagnosi, quali l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), l'Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS), il Childhood Autism Rating Scale (CARS) e il Social Communication Questionnaire (SCQ). Nove studi includevano bambini ed adolescenti con ASD a partire da una soglia di gravità della condizione, che è stata misurata in modo eterogeneo nei vari studi, tramite le scale ADI-R, Clinical Global Impressions (CGI), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Conners Parent Rating Scale (CPS), Conners Teacher Rating Scale (CTS), Swanson, Nolan, and Pelham scales - fourth edition (SNAP-IV), ADHD Rating Scale (ADHD-RS), Aberrant Behavior Checklist (ABC). Quattro studi (Arnold e coll, 2006; Harfterkamp e coll, 2012; NCT00498173, 2017; Pearson e coll, 2013) hanno incluso solo bambini ed adolescenti ASD che avevano una comorbidità con l'ADHD, mentre altri cinque (Ghuman e coll, 2009; Handen e coll, 2000; Handen e coll, 2015; RUPP, 2005; Scahill e coll, 2015) hanno incluso solo pazienti con livelli elevati di iperattività, impulsività o inattezzione, valutate con strumenti, quali ADI-R, CPS/CTS, SNAP, ABC-hyperactivity. Un solo studio (Eslamzadeh e coll 2018) ha escluso a priori bambini e adolescenti ASD con comorbidità ADHD.

La dimensione del campione variava da 8 (Jaselskis e coll, 1992) a 128 (Handen e coll, 2015) partecipanti, con una dimensione media del campione di 45 (DS=37). La durata dei periodi di trattamento variava da 1 a 10 settimane, con una durata mediana di 6 settimane.

Dieci studi reclutavano pazienti negli USA, due in Iran e uno in Olanda. Le scale utilizzate per misurare gli esiti di interesse erano ABC, CARS, Child and Adolescent Symptom Inventory-Anxiety subscale (CASI-Anxiety), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ), Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS), Nisonger Child Behavior Rating Form (N-CBRS), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0, Stereotyped Behavior Scale (SBS).

Per quanto riguarda gli eventi avversi sono stati cercati dati provenienti da studi non randomizzati su popolazione adulta con ASD. La ricerca non ha restituito nessuno studio.

Successivamente sono stati cercati dati di studi provenienti da studi randomizzati e l'uso degli stimolanti su una popolazione adulta non necessariamente con ASD. È stata identificata una revisione sistematica che ha analizzato gli eventi avversi associati all'uso degli psicostimolanti in una popolazione adulta con depressione (Candy e Jones, 2008).

	<i>Per ulteriore approfondimento dei risultati vedasi Appendice 1.</i>	
--	--	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è MOLTO BASSA dovut principalmente alla presenza di problemi metodologici degli studi inclusi, una forte eterogeneità e una scarsa numerosità campionaria per alcuni esiti. Alcuni outcome erano a rischio di bias di attrito (perdite importanti e sbilanciate di soggetti al follow-up), bias di selezione (randomizzazione non adeguata o non chiara) e al selective outcome reporting (scelta nel riportare negli studi solo i risultati statisticamente significativi).</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, Cinhal, PsychINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 4 luglio 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 32 documenti dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati e inclusi due studi (Aman e coll, 2003; Langworthy-Lam e coll, 2002).</p> <p>Entrambi i lavori valutavano, tramite sondaggio via mail, il grado di soddisfazione percepita per diverse classi di farmaci psicoattivi, da individui con disturbo dello spettro autistico, in due Stati degli USA (Ohio e North Carolina). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro grado di soddisfazione rispetto ai farmaci utilizzando una scala a 4 punti (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto). I limiti di entrambi gli studi possono essere sintetizzati in un tasso di risposta inferiore al 50%, dovuto al fatto che l'età media dei rispondenti alla survey variava tra i 13 e i 15 anni (range tra 2 e 56 anni). Le risposte alla survey quindi erano per la maggior parte date dai genitori. Nella tabella 3 si mostrano le valutazioni medie (da buone a peggiori) per ogni Stato e classe.</p> <p><i>Tabella 3. Grado di soddisfazione del farmaco percepito dagli individui con ASD e dai genitori.</i></p>	

Autore, anno	Regione (Paese)	N° partecipanti	Rango di età	Grado di soddisfazione del farmaco (1= molto soddisfatto; 4= molto insoddisfatto)
Langworthy-Lam 2002	North Carolina (Stati Uniti)	1538	3 a 56 anni	1) stabilizzatori dell'umore=1.68 2) antidepressivi=1.79 3) sedativo/ansiolitici=1.82 4) antipertensivi=1.83 5) psicostimolanti=1.84 6) anticonvulsivanti=1.85 7) antipsicotici=1.95
Aman 2003	Ohio (Stati Uniti)	417	2 a 46 anni	1) anticolinergici=1.375 2) psicostimolanti=1.75 3) anticonvulsivanti=1.794 4) antipertensivi=1.852 5) antidepressivi=1.878 6) antipsicotici=2.008 7) sedativo/ansiolitici=2.050 stabilizzatori dell'umore=2.300

Inoltre, Langworthy-Lam e coll (2003) hanno utilizzato un modello di regressione logistica multivariata per analizzare la relazione tra le caratteristiche demografiche degli individui e l'uso degli psicostimolanti. Un maggiore utilizzo degli stimolanti è risultato essere associato a una classe di età inferiore (classi di età considerate 0-6, 7-13, 14-20, >21) (*OR: 0.960); un livello meno severo nella sintomatologia dell'autismo (lieve, moderata, severa) (*OR: 7.643) e a una gravità della disabilità intellettiva da assente a moderata (assente, lieve, moderata, severa) (OR*:1.609).

*Intervallo di confidenza non riportato.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>In relazione agli effetti desiderabili, gli esiti sui sintomi ADHD, funzionamento globale e comportamenti problema (autoaggressività) hanno evidenziato un effetto moderato a favore della terapia con psicostimolanti. Per la qualità di vita (QOL) i risultati hanno mostrato un effetto piccolo a favore della terapia con psicostimolanti, mentre per la riduzione dei disturbi del sonno (Insonnia) l'effetto dell'intervento è risultato da nullo a piccolo a sfavore della terapia con stimolanti. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa o molto bassa.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, l'utilizzo degli stimolanti rispetto al non utilizzo ha aumentato il numero di eventi avversi (qualsiasi). Gli esiti che hanno valutato eventi avversi come vertigini, sonnolenza, mal di testa, insonnia, nausea, tremore sono risultati non statisticamente significativi, evidenziando una non differenza tra psicostimolanti e placebo. La fiducia in questi risultati è stata giudicata bassa e molto bassa.</p> <p>Incertezze esistono inoltre su una possibile riduzione dei sintomi depressivi, narcolessia e suicidio.</p>	<p>Il panel discute che il bilancio degli effetti sembra differire nel sottogruppo con ADHD e che il rapporto effetti desiderabili/indesiderabili potrebbe essere più grande. Alcuni membri del panel ritengono che la frequenza sconosciuta degli effetti collaterali (assenza di prove di buona qualità) suggerisca che il bilancio è a favore del confronto.</p> <p>Per il sottogruppo di persone ASD con ADHD il giudizio era "Probabilmente è in favore dell'intervento".</p> <p>Per il sottogruppo di persone ASD senza ADHD il giudizio era "Probabilmente è in favore del confronto".</p> <p>Nel processo di revisione della raccomandazione, il panel ha esaminato gli effetti collaterali</p>

		ottenuti da altre popolazioni in studi RCT: Il panel ha giudicato gli effetti indesiderabili come moderati nella popolazione senza ADHD.
--	--	--

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi Risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura su PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library e Cinhal dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 4 luglio 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo rimozione dei duplicati. Nessuno studio di analisi farmacoeconomiche relative all'impiego di stimolanti nei ASD è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>A titolo conoscitivo può essere utile citare che sono state invece reperite delle valutazioni in merito all'uso di psicostimolanti nell'ADHD. Fra queste, uno studio retrospettivo di coorte (Grevén e coll, 2017) condotto in Germania, con la tecnica della corrispondenza del punteggio di propensione, in pazienti di età 6-17 anni (n=737) trattati nel periodo 2006-2010, ha evidenziato un maggior consumo di risorse con Atomoxetina vs. Metilfenidato in termini di:</p> <ul style="list-style-type: none"> · prescrizioni (20,9 vs. 15,7; P<0,001); · visite ambulatoriali (10,1 vs. 8,3; P<0,001); · costi sanitari (€1144 vs. €541; P<0,001). <p>Utilizzo degli stimolanti</p> <p>Una indagine condotta alla fine degli anni '90-inizio 2000 nel North Carolina (USA) sulla prevalenza e i pattern prescrittivi di psicofarmaci nei disturbi dello spettro autistico aveva evidenziato come il 13,9% di 1.538 pazienti fosse stato trattato con stimolanti, farmaci più frequentemente impiegati dopo antidepressivi e antipsicotici (Langworthy-Lam e coll, 2002).</p> <p>Un recente revisione della letteratura, sui farmaci prescritti per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD), ha evidenziato come i farmaci stimolanti continuino a rappresentare la classe più frequentemente prescritta dopo gli antipsicotici (Jobski e coll., 2017).</p> <p>Considerando che non sono disponibili farmaci specifici per ASD, è raccomandabile fare riferimento a dati prescrittivi propri di ciascuna nazione. Una indagine multinazionale ha valutato le prescrizioni registrate su banca dati IMS MIDAS nel periodo 2010-2012 in diversi paesi fra cui l'Italia (Hsia e coll., 2013). Sebbene globalmente gli stimolanti si siano collocati al secondo posto come frequenza prescrittiva, il loro impiego appare minimo in Italia sia nei pazienti adulti che di età ≤18 anni.</p> <p>Il Metilfenidato è il farmaco più prescritto, in particolare in Germania Spagna e Canada (Bachmann e coll, 2013).</p> <p>Analisi dei costi</p>	

Le stime dei costi mensili sono state condotte secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Italiano (SSN), computando solo i costi diretti sanitari rimborsati. Non sono state invece analizzate opzioni terapeutiche differenti, quali i trattamenti non farmacologici, che potrebbero costituire risorse rilevanti a carico del SSN.

Relativamente alla lista di principi attivi, sono di seguito riportate 3 tabelle.

La prima (Tabella 4) è relativa ai farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN. Da sottolineare come non siano stati stimati i costi distributivi in caso di Distribuzione per Conto (DPC).

Tabella 4. Farmaci per i quali è stato possibile stimare un costo a carico del SSN

INN	ATC	Confezione	Rimborso	PP	Costo SSN	Dose/die (mg)	Costo SSN/mese	Nota
Metilfenidato	N06BA04	30 cpr, 10mg	A PHT	€ 5.96	€ 3.61	20	€ 7.22	
Metilfenidato	N06BA04	30 cpr RM, 10mg	A PHT	€ 17.94	€ 10.87	20	€ 21.74	
Modafinil	N06BA07	30 cpr, 100 mg	A PHT	€ 89.43	€ 54.19	200	€ 108.37	
Atomoxetina	N06BA09	28 cpr, 100 mg	A PHT	€ 140.13	€ 84.91	100	€ 90.97	Costo 80mg=100mg

Fonte dei dati: Farmadati, 05/08/2019

A parità di confezione, è stata selezionata la specialità con minore Prezzo al Pubblico (PP)

Qualora il farmaco fosse elencato nella lista di trasparenza (15/07/2019), è stato considerato il prezzo di riferimento rimborsato dal SSN.

I farmaci inseriti nel Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) sono dispensati in distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC). Il costo a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), senza aggiungere i costi diretti di distribuzione del farmaco, che sono "nulli" per la DD e variano da regione a regione per la DPC.

Nella Tabella 5 sono elencati i farmaci per i quali è necessario stabilire la dose prescritta nell'ASD.

Inoltre, poiché la maggior parte non è rimborsata, occorre decidere se sono rimborsati dal SSN per questa indicazione *off-label*.

In assenza delle informazioni richieste l'affidabilità delle stime per questi farmaci può essere definita critica.

Tabella 5. Farmaci per i quali è necessario stabilire o confermare la dose prescritta nel ASD

INN	ATC	Confezione	Rimborso	PP	Costo SSN	Dose/die (mg)	Costo SSN/mese	Indicazione(i) approvata(e)
Caffeina (citrato)	N06BC01	10 fiale, 20 mg	C OSP	€ 324.00	€ 196.32			Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri. Dose attacco 20mg/kg; mantenimento 5mg/kg
Piracetam	N06BX03	40 cpr, 1200 mg	C	€ 14.30	€ 14.30			Trattamento del mioclono corticale, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci. Dose/die da 7.2 a 24 g
Citicolina	N06BX06	3 fiale, 1000 mg	C	€ 8.00	€ 8.00	1000	€ 80.00	Trattamento di supporto delle sindromi parkinsoniane.
Aniracetam	N06BX11	20 cpr, 750 mg	C	€ 25.50	€ 25.50	1500	€ 76.50	Disturbi dell'attenzione e della memoria dell'anziano di origine degenerativa o vascolare.
Acetilcarnitina	N06BX12	30 cpr, 500 mg	C	€ 27.20	€ 27.20	1000	€ 54.40	Lesioni meccaniche e infiammatorie troncolari e radicolari del nervo periferico.
Idebenone	N06BX13	180 cpr, 150 mg	A PHT	€ 10,426.40	€ 6,317.50	900	€ 6,317.50	Trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)
Idebenone	N06BX13	30 cpr, 45 mg	C	€ 53.50	€ 32.42	90	€ 64.83	Indicazione classe C: deficit cognitivo-comportamentali conseguenti a patologie cerebrali sia di origine vascolare che degenerativa. Indicazione 648/1996: miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich.

Fonte dei dati: Farmadati, 05/08/2019

A parità di confezione, è stata selezionata la specialità con minore Prezzo al Pubblico (PP)

Qualora il farmaco fosse elencato nella lista di trasparenza (15/07/2019), è stato considerato il prezzo di riferimento rimborsato dal SSN.

I farmaci inseriti nel Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) sono dispensati in distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC). Il costo a carico del SSN è stato calcolato come prezzo ex-factory in base al prezzo al pubblico (PP), senza aggiungere i costi di distribuzione del farmaco, che sono "nulli" per la DD e variano da regione a regione per la DPC.

La Tabella 6 riporta i farmaci che non risultano in commercio secondo la banca dati Farmadati (alla data del 5 agosto 2019) o non sono listati.

Tabella 6. Farmaci che non risultano in commercio o non sono listati

INN	Nota
Adrafinil	Non in commercio
Amfetamina	Non in commercio
Armodafinil	Non reperito in banca dati
Dexamfetamina	Non in commercio
Fenetillina	Non in commercio
Fenozolone	Non in commercio
Fipexide	Non in commercio
Linopirdina	Non reperito in banca dati
Lisdexamfetamina	Non in commercio
Mebicar	Non reperito in banca dati
Metamfetamina	Non in commercio
Nizofenone	Non in commercio
Oxiracetam	Non in commercio
Pemolina	Non in commercio
Phenibut	Non reperito in banca dati
Pipradolo	Non in commercio
Pirisudanolo	Non in commercio
Pramiracetam	Non in commercio
Prolintano	Non in commercio
Vinpocetina	Non in commercio

Fonte dei dati: Farmadati, 05 agosto 2019

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento: un punto critico è relativo alla mancanza di studi di analisi economica riguardanti l'analisi dei principi attivi utilizzati negli adulti con disturbi dello spettro autistico.</p>	

Costo-efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> È in favore del confronto<input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto<input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento<input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento<input type="radio"/> È in favore dell'intervento<input type="radio"/> Varia<input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura su PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library e Cinhal dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 4 luglio 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio di costo-efficacia sugli stimolanti è stato identificato dalla ricerca sistematica della letteratura.</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Riduce l'equità<input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità<input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto sull'equità<input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità<input type="radio"/> Migliora l'equità<input type="radio"/> Varia<input checked="" type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 agosto 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 317 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il monitoraggio degli effetti dei farmaci e degli effetti collaterali sarà più impegnativo in alcune aree.</p> <p>Non sappiamo se l'accesso alle cure migliorerebbe davvero. Ciò che sembra noto è che al momento l'accesso alle cure non sia equo e non è chiaro se una raccomandazione cambierebbe lo stato delle cose e l'iniquità potrebbe rimanere. Non si sa se l'accesso alle cure sarebbe maggiore perché attualmente solo alcuni centri sono in grado di gestire l'intervento.</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input checked="" type="radio"/> Probabilmente no<input type="radio"/> Probabilmente si<input type="radio"/> Si<input type="radio"/> Varia<input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 agosto 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 317 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Di questi documenti potenzialmente eleggibili sono stati valutati in full-text 29 studi.</p> <p>Sono stati esclusi 24 studi: 4 studi consideravano una popolazione di bambini e adolescenti (Aman e coll, 2014; Cortese e coll, 2012; Madden e coll, 2017; Yamamuro e coll, 2017), 6 studi non valutavano l'accettabilità dell'intervento (Beherec e coll, 2014; Danforth e coll, 2018; Holloway e coll, 2016; Hutchison e coll, 2016; Kronenberg e coll, 2014; Mohammadi, 2011), 10 studi erano revisioni narrative (Aman, 2004; Benvenuto, 2013; Doyle e McDougle, 2016; Elbe e Lalani, 2012; Francis, 2005; Ji e Findling,</p>	

2016; Nash e Carter, 2016; Owley, 2002; Prater e Zylstra, 2006; Venkat e coll, 2012), 4 studi non consideravano gli stimolanti come intervento (Rossignol, 2009; Goin-Kochel e coll, 2016; Stigler e coll, 2010; Treister e coll, 2016).

Sono stati inclusi 6 studi (Aman e coll, 2003; Langworthy-Lam e coll, 2002; Green e coll, 2006; Bachmann e coll, 2013; Murray e coll, 2014; Dalsgaard e coll, 2013) che valutano la prevalenza e i pattern prescrittivi di psicofarmaci nell'autismo. Inoltre, sono stati esaminati gli studi inclusi nella revisione di Jobski e colleghi (2017) e sono stati identificati quegli studi che avevano una popolazione adulta e che riportavano dati dell'uso degli psicostimolanti. Sono stati identificati un totale di 9 nuovi studi (Aman e coll, 1995; Esbensen e coll, 2009; Goin-Kochel e coll, 2016; Khanna e coll, 2013; Lake e coll, 2014; Mandell e coll, 2008; Nickels e coll, 2008; Oswald e Sonenklar, 2007; Witwer e Lecavalier, 2005). L'uso degli stimolanti variava dal 2.35% al 52.4%, con valori inferiori al 15% osservati nella maggior parte dei casi (in un totale di 10 dei 15 studi considerati). Gli stimolanti più utilizzati erano il metilfenidato, la destroamfetamina e i sali di anfetamine.

Nella tabella 7 si riporta l'utilizzo degli stimolanti e il tipo di farmaco più utilizzato riportato in ogni studio.

Tabella 7. Utilizzo degli stimolanti.

Autore, anno	Paese (regione)	N° partecipanti	Rango di età	Uso psicostimolanti (n, %)	Tipo di psicostimolanti (n, %)
Aman 1995	Stati Uniti (North Carolina)	838	1 a 82 anni	- n = 55, 6.6%	- Metilfenidato (n = 42, 5.01%) - Destroamfetamina (n = 9, 1.07%) - Pemolina (n = 4, 0.47%)
Aman 2003	Stati Uniti (Ohio)	417	2 a 46 anni	- n = 47, 11.3%	- Metilfenidato (Ritalin, altri) (n = 38, 9.1%) - Destroamfetamina (Dexedrine) (n = 6, 1.4%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 3, 0.7%)
Bachmann 2013	Germania	1124	0 a 24 anni	- n = 140, 12.5%	NR
Esbensen 2009	Stati Uniti	121	20 a 48 anni	- n = 4, 3%	NR
Dalsgaard 2013	Danimarca	9698	0 a 20 anni	- n = 1577, 16%	NR
Goin-Kochel 2007	Stati Uniti, Inghilterra, Irlanda, Canada, Australia, Nuova Zelanda, altro	479	1.7 a 21.9 anni	- n = 27, 9.4%	NR
Green 2006*	Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Filippine, Afghanistan, Albania, Algeria, Danimarca, Egitto, Islanda, India, Israele, Malesia, Sudafrica, Regno Unito	552	0 a 21 anni	- n = 51, 9.23%	- Metilfenidato (Ritalin) (n = 25, 4.6%) - Sali di amfetamine (Adderall) (n = 18, 3.2%) - Destroamfetamina (Dexedrine) (n = 8, 1.4%)
Khanna 2013	Stati Uniti	170	22 a 64 anni	- N = 4, 2.35%	NR
Lake 2014	Canada	363	12 a 30 anni	- n = 56, 15.4%	NR
Langworthy-Lam 2002	Stati Uniti (North Carolina)	1538	3 a 56 anni	- n = 214, 13.9%	- Metilfenidato (n = 77, 5%) - Destroamfetamina - Sali di amfetamine (n = 76, 4.9%) - Metilfenidato, rilascio prolungato (n = 35, 2.27%)
Mandell 2008	Stati Uniti	4804	18 a 21 anni	- n = 432, 9%	NR
Murray 2014	Regno Unito	5651	0 a 24 anni	- n = 446, 7.89%	- Metilfenidato (n = 401, 7.1%)
Nickels 2008	Stati Uniti	124	0 a 21 anni	- n = 65, 52.4%	- Metilfenidato (n = 52, 41.9%) - Destroamfetamina (n = 34, 27.4%) - Sali misti di anfetamina (n = 13, 10.5%)
Oswald 2007	Stati Uniti	2390	0 a 20 anni	- n = 644, 26.9%	- Metilfenidato, destroamfetamina, dexmetilfenidato, modafinil e pemolina (N, %: NR)
Witwer 2005	Stati Uniti	353	2 a 21 anni	- n = 86, 24%	- Metilfenidato, rilascio immediato (n = 32, 9.1%) - Metilfenidato, rilascio sostenuto (n = 17, 4.8%) - Destroamfetamina, rilascio immediato (n = 37, 10.4%)

*I rispondenti al sondaggio sono i genitori dei bambini con autismo; NR: non riportato

Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento, abbiamo inoltre estratto i dati relativi ai drop-out dovuti a qualsiasi causa e ai drop-out dovuti ad eventi avversi negli studi inclusi per valutare l'efficacia e la sicurezza. I risultati dell'analisi dei dati riportati negli RCT inclusi sono riportati nella tabella che segue.

Per ulteriore approfondimento dei risultati vedasi Appendice 1.

Inoltre, sono stati valutati i dati di un'indagine sui farmaci per i pazienti detenuti con difficoltà di apprendimento (Care Quality Commission, 2016) svolta nel contesto della campagna Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both (STOMP) (www.england.nhs.uk/stomp), un progetto nazionale britannico contro la sovrassomministrazione di farmaci

	<p>psicotropi, promosso dal sistema sanitario, dai medici di base, dagli psichiatri, dagli infermieri, dagli psicologi, dai farmacisti, dai terapisti e dagli educatori.</p> <p>Questa indagine (Care Quality Commission, 2016) ha analizzato i dati dei database CQC (Care quality commission). Un totale di 945 richieste sono state esaminate, da parte di Second Opinion Appointed Doctors (SOAD), prodotte nel corso di un periodo di 10 mesi. I pazienti sono stati identificati soddisfacendo i criteri di ammissione ad un reparto specialistico sui disturbi dell'apprendimento o avevano già una diagnosi di disturbo dell'apprendimento o di disturbo dello spettro autistico.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso degli stimolanti, 39 delle 945 richieste esaminate avevano la prescrizione di almeno uno stimolante al momento della indagine. 26 delle 39 richieste (67%) hanno riferito che il paziente aveva una diagnosi per la quale sono normalmente indicati gli stimolanti.</p>	
--	--	--

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 agosto 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 317 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Ci sono degli ostacoli nell'attuazione del processo, dovuti ai regolamenti che limitano la prescrizione degli interventi e l'accesso ad essi.</p> <p>I giudizi sono diversificati, all'interno del panel e si apre la discussione in merito.</p> <p>Il panel ha anche discusso che i farmaci devono essere rivalutati dopo brevi periodi di tempo a causa di possibili effetti collaterali.</p> <p>L'atomoxetina richiede la registrazione quando viene somministrata, il che può creare degli ostacoli.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel ISS sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico (ASD) negli adulti suggerisce di non utilizzare i farmaci stimolanti in adulti con ASD senza co-occorrenza di ADHD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia)

Raccomandazioni correlate

1. Negli adulti con ASD e co-occorrenza di ADHD, si dovrebbero utilizzare farmaci stimolanti vs. non utilizzare farmaci stimolanti?

Il panel ISS sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico (ASD) negli adulti suggerisce di usare i farmaci stimolanti in confronto di non usare i farmaci stimolanti in adulti con ASD e ADHD (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa nelle prove di efficacia).

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

La raccomandazione è stata divisa in due sottogruppi:

- Popolazione con ASD con co-occorrenza di ADHD.
- Popolazione con ASD senza co-occorrenza di ADHD.

Considerazioni per l'implementazione

La somministrazione dei farmaci dovrebbe essere in linea con altri approcci terapeutici o educativi che possono essere raccomandati secondo questa o altre linee guida di alta qualità.

Esistono ostacoli all'implementazione a causa della mancanza di accesso all'intervento.

La qualità delle prove è molto bassa: essa non permette di formulare una raccomandazione forte.

Monitoraggio e valutazione

È necessario definire una tempistica precisa (es. quando fare la prima visita, dopo quanto tempo fare il controllo) durante l'assunzione di farmaci stimolanti. Queste indicazioni sulle tempistiche devono essere in linea col registro AIFA.

È necessario porre attenzione alla definizione diagnostica (qualitativa e quantitativa) dell'ADHD soprattutto in chi ha difficoltà di comunicazione. I caregiver devono essere coinvolti nel processo diagnostico e terapeutico

È necessario monitorare l'insorgenza e l'andamento di possibili eventi avversi.

Priorità della ricerca

Data la carenza in letteratura, si rende prioritario effettuare studi randomizzati controllati in questa popolazione.

È necessario svolgere studi sulla tollerabilità e la prevalenza della co-occorrenza in questa popolazione.

È necessario svolgere degli studi di costo-efficacia. Nel contesto italiano.

È necessaria la valutazione di questi farmaci nella popolazione con disturbi dello spettro autistico, con sintomatologia severa.

Sono necessari studi che possano fornire informazioni utili circa l'accettabilità di questo intervento nella popolazione in oggetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Patra, S., Nebhinani, N., Viswanathan, A., Kirubakaran, R.. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res*; Apr 2019.
2. Aman, M. G., Van Bourgondien, M. E., Wolford, P. L., Sarpahre, G.. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Dec 1995.
3. Aman, M. G., Lam, K. S. L., Collier-Crespin, A.. Prevalence and Patterns of Use of Psychoactive Medicines among Individuals with Autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*; 2003.
4. Langworthy-Lam, K. S., Aman, M. G., Van Bourgondien, M. E.. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2002.
5. Martin, A., Scahill, L., Klin, A., Volkmar, F. R.. Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Jul 1999.
6. [APA], American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
7. (CDC), Centers for Disease Control and Prevention. *Data and Statistics: Autism Spectrum Disorder.* 2018.
8. Centers for disease control and prevention, CDC. *Summary of Autism Spectrum Disorder (ASD) Prevalence Studies.* 2016.
9. Brugha, T.S., Spiers, N., Bankart, J., Cooper, S.A., McManus, S., Scott, F.J., Smith, J., Tyrer, F.. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *Br J Psychiatry*; 2016.
10. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*; 2011.
11. Linee di indirizzo nazionali per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico, Linee di indirizzo. Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199. <http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenza-unificata-del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-il-miglioramento-della-qualita-e-dellappropriatezza-degli-interve-561197/>; 2018.
12. Posey, D. J., Stigler, K. A., Erickson, C. A., McDougle, C. J.. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*; Jan 2008.
13. World Health Organization, WHO. *Autism spectrum disorders.* www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders; 2018.
14. Sturman, N., Deckx, L., van Driel, M. L.. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*; Nov 21 2017.
15. NCT00498173, . Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrials.gov; 2017.
16. Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Casat, C. D., Mansour, R., Lane, D. M., Loveland, K. A., Bukstein, O. G., Jerger, S. W., Factor, P., Vanwoerden, S., Perez, E., Cleveland, L. A.. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Jun 2013.
17. Ghuman, J. K., Aman, M. G., Lecavalier, L., Riddle, M. A., Gelenberg, A., Wright, R., Rice, S., Ghuman, H. S., Fort, C.. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Aug 2009.
18. Handen, B. L., Johnson, C. R., Lubetsky, M.. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 2000.
19. 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.
20. RUPP, . Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*; 2005.
21. Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Polite, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., McDougle, C. J.. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*; Dec 2015.
22. Eslamzadeh, M., Hebrani, P., Behdani, F., Moghadam, M. D., Panaghi, L., Mirzadeh, M., Arabgol, F.. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*; 2018.
23. Jaselskis, C. A., Cook, E. H., Jr., Fletcher, K. E., Leventhal, B. L.. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*; Oct 1992.
24. Arnold LE, Aman AM, Cook AN, Witwer KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
25. Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., Pamulapati, S., Buitelaar, J. K., Hoekstra, P. J.. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Jul 2012.
26. Quintana, H., Birmaher, B., Stedje, D., Lennon, S., Freed, J., Bridge, J., Greenhill, L.. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 1995.
27. Akhondzadeh, S., Tajdar, H., Mohammadi, M. R., Mohammadi, M., Nouroozinejad, G. H., Shabstari, O. L., Ghelichnia, H. A.. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*; Sep 2008.
28. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.

29. Greven, P., Sikirica, V., Chen, Y. J., Curtice, T. G., Makin, C.. Comparative treatment patterns, healthcare resource utilization and costs of atomoxetine and long-acting methylphenidate among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ*; Sep 2017.
30. Jobski, K., Hofer, J., Hoffmann, F., Bachmann, C.. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*; Jan 2017.
31. Hsia Y, Wong AYS, Murphy DGM, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong ICK. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*; 2013.
32. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil*; 2013.
33. Benvenuto, A., Battan, B., Porfirio, M. C., Curatolo, P.. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain and Development*; 2013.
34. Stigler, K. A., Erickson, C. A., Mullett, J. E., Posey, D. J., McDougle, C. J.. Paliperidone for irritability in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Feb 2010.
35. Khanna, R., Jariwala, K., West-Strum, D.. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *J Intellect Disabil Res*; Feb 2013.
36. Doyle, C. A., McDougle, C. J.. Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother*; Aug 2012.
37. Treister, R., Trudeau, J. J., Van Inwegen, R., Jones, J. K., Katz, N. P.. Development and feasibility of the misuse, abuse, and diversion drug event reporting system (MADDERS). *American journal on addictions*; 2016.
38. Lake, J. K., Weiss, J. A., Dergal, J., Lunsby, Y.. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Nov 2014.
39. Elbe, D., Lalani, Z.. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; 2012.
40. Mandell, D. S., Morales, K. H., Marcus, S. C., Stahmer, A. C., Doshi, J., Polsky, D. E.. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*; Mar 2008.
41. Francis, K.. Autism interventions: A critical update. *Dev Med Child Neurol*; 2005.
42. Green, V. A., Pituch, K. A., Itchon, J., Choi, A., O'Reilly, M., Sigafos, J.. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Research in Developmental Disabilities*; 2006.
43. Nickels, K., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Weaver, A. L., Voigt, R. G., Barbaresi, W. J.. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*; Apr 2008.
44. Ji, N. Y., Findling, R. L.. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*; Mar 2016.
45. Oswald, D. P., Sonenklar, N. A.. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Jun 2007.
46. Nash, K., Carter, K. J.. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *Int J Psychiatry Med*; 2016.
47. Murray, M. L., Hsia, Y., Glaser, K., Simonoff, E., Murphy, D. G., Asherson, P. J., Eklund, H., Wong, I. C.. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)*; Mar 2014.
48. Witwer, A., Lecavalier, L.. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Aug 2005.
49. Owley, T.. The pharmacological treatment of autistic spectrum disorders. *CNS Spectrums*; 2002.
50. Dalsgaard, S., Nielsen, H. S., Simonsen, M.. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Sep 2013.
51. Prater, C. D., Zylstra, R. G.. Medical care of adults with mental retardation. *American Family Physician*; 2006.
52. Venkat, A., Jauch, E., Russell, W. S., Crist, C. R., Farrell, R.. Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. *Postgrad Med J*; Aug 2012.
53. Aman, M. G., Smith, T., Arnold, L. E., Corbett-Dick, P., Tumuluru, R., Hollway, J. A., Hyman, S. L., Mendoza-Burcham, M., Pan, X., Mruzek, D. W., Lecavalier, L., Levato, L., Silverman, L. B., Handen, B.. A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Res Dev Disabil*; Jun 2014.
54. Cortese, S., Castelnau, P., Morcillo, C., Roux, S., Bonnet-Brilhault, F.. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert Rev Neurother*; Apr 2012.
55. Madden, J. M., Lakoma, M. D., Lynch, F. L., Rusinak, D., Owen-Smith, A. A., Coleman, K. J., Quinn, V. P., Yau, V. M., Qian, Y. X., Croen, L. A.. Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*; Jan 2017.
56. Yamamuro, K., Tsujii, N., Ota, T., Kishimoto, T., Iida, J.. Pharmacotherapy for the treatment of aggression in pediatric and adolescent patients with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: A questionnaire survey of 571 psychiatrists. *Psychiatry Clin Neurosci*; Aug 2017.
57. Beherec, L., Quilici, G., Rosier, A., Gerardin, P., Champion, D., Guillin, O.. [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *Encephale*; Apr 2014.
58. Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A.. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*; Nov 2018.
59. Hollway, J. A., Aman, M. G., Mendoza-Burcham, M. I., Silverman, L., Arnold, L. E., Tumuluru, R., Handen, B. L., Lecavalier, L., Page, K., Sayre, P., Smith, T.. Caregiver Satisfaction with a Multisite Trial of Atomoxetine and Parent Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Behavioral Noncompliance in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Nov 2016.
60. Hutchison, S. L., Ghuman, J. K., Ghuman, H. S., Karpov, I., Schuster, J. M.. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*; Oct 2016.
61. Kronenberg, L. M., Slager-Visscher, K., Goossens, P. J., van den Brink, W., van Achterberg, T.. Everyday life consequences of substance use in adult patients with a substance use disorder (SUD) and co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or autism spectrum disorder (ASD): a patient's perspective. *BMC Psychiatry*; Sep 19 2014.
62. Mohammadi, M. R. Autism spectrum disorders in Iran. *Iranian Journal of Child Neurology*; 2011.
63. (CQC), Care, Quality, Commission. Learning disability - Survey of detained patients medication. 2016.
64. Rossignol, D. A.. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry*; Oct-Dec 2009.
65. Esbensen, A. J., Greenberg, J. S., Seltzer, M. M., Aman, M. G.. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*; Sep 2009.
66. Aman, M. G.. Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Semin Pediatr Neurol*; Sep 2004.
67. Shepperd, S., Doll, H., Gowers, S., James, A., Fazel, M., Fitzpatrick, R., Pollock, J.. Alternatives to inpatient mental health care for children and young people. *Cochrane Database Syst Rev*; Apr 15 2009.
68. Goin-Kochel, R. P., Mire, S. S., Dempsey, A. G., Fein, R. H., Guffey, D., Minard, C. G., Cunningham, R. M., Sahni, L. C., Boom, J. A.. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset?. *Vaccine*; Mar 8 2016.

APPENDICI

Appendice 1

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con non usarli	Rischio con usare farmaci stimolanti				
Qualità della vita (QOL) valutati con: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 100 follow up: medio 8 settimane	La media qualità di vita (QOL) era 0	SMD 0.12 maggiore (0.15 inferiore a 0.38 maggiore)	-	54 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	
Sintomi ADHD - studi paralleli valutati con: Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento - studi paralleli	La media sintomi ADHD era 0	SMD 0.5 inferiore (0.78 inferiore a 0.23 inferiore)	-	347 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,e}	
Sintomi ADHD - studi crossover (studi incrociati) valutati con: Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento	La media sintomi ADHD era 0	SMD 0.65 inferiore (0.92 inferiore a 0.38 inferiore)	-	112 (7 RCT) ^{10,11,5,6,7,8,9}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,f,g}	
Funzionamento globale - studi paralleli valutati con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Peds QL-Family functioning, Home Situations Questionnaires-S, Clinical Global Impression (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento; follow up: medio 7.4 settimane	La media funzionamento globale - studi paralleli era 0	SMD 0.39 inferiore (0.74 inferiore a 0.05 inferiore)	-	369 (5 RCT) ^{1,12,13,2,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,g,h}	
Funzionamento globale - studi crossover (studi incrociati) valutati con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Clinical Global Impression (CGI). Punteggi minori indicano miglioramento; follow up: medio 9 settimane	La media funzionamento globale - studi crossover (studi incrociati) era 0	SMD 0.61 inferiore (1.26 inferiore a 0.04 maggiore)	-	90 (3 RCT) ^{11,8,9}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,i,j}	
Comportamento problema - Autoaggressività valutato con: : Repetitive Behavior Scale-self injury subscale (RBS), Nisonger Child Behavior Rating Form- self injurious/stereotypic subscale (Punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 24 follow up: medio 7.4 settimane	La media comportamento problema - Autoaggressività era 0	SMD 0.48 inferiore (0.84 inferiore a 0.11 inferiore)	-	28 (2 RCT) ^{11,5}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,k,l}	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con non usarli	Rischio con usare farmaci stimolanti				
Disturbi del sonno valutato con: CSHQ - Insomnia (studi paralleli) Scala da: 27 a 81	La media disturbi del sonno era 0	SMD 0.08 maggiore (0.17 inferiore a 0.33 maggiore)	-	62 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c}	
Disturbi del sonno valutato con: Symptoms Checklist - Insomnia (studi crossover/studi incrociati)	La media disturbi del sonno era 0	SMD 0.08 maggiore (0.54 inferiore a 0.7 maggiore)	-	16 (1 RCT) ⁹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,m}	
Narcolessia - non riportato	-	-	-	-	-	
Sintomi depressivi - non riportato	-	-	-	-	-	
Dropout valutato con: Numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi ragione follow up: medio 8.5 settimane	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.49 a 2.22)	427 (6 RCT) ^{1,13,14,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,n,o}	
	11 per 100	11 per 100 (5 a 24)				
Dropout dovuti ad eventi avversi	Popolazione in studio		RR 1.96 (0.37 a 10.41)	427 (6 RCT) ^{1,15,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,n,o}	
	5 per 100	9 per 100 (2 a 48)				
Eventi avversi valutati con: Pazienti con eventi avversi follow up: medio 8.5 settimane	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.92 a 1.46)	384 (5 RCT) ^{1,12,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,o,p,q}	
	77 per 100	89 per 100 (71 a 100)				
Eventi avversi (qualunque) valutati con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 5 settimane a 12 settimane	Popolazione in studio		OR 7.22 (2.21 a 23.57)	90 (2 RCT) ^{16,17}	⊕⊕○○ BASSA ^{c,r}	
	95 per 1.000	432 per 1.000 (189 a 713)				
Eventi avversi (qualunque) valutati con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 1.78 (0.57 a 5.55)	185 (2 RCT) ^{18,19}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,s}	
	395 per 1.000	537 per 1.000 (271 a 784)				

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con non usarli	Rischio con usare farmaci stimolanti				
Vertigini valutate con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4	Popolazione in studio		OR 1.31 (0.40 a 4.24)	190 (2 RCT) ^{18,19}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,s}	
	66 per 1.000	84 per 1.000 (27 a 230)				
Sonnolenza valutata con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 0.41 (0.12 a 1.37)	190 (2 RCT) ^{18,19}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r}	
	105 per 1.000	46 per 1.000 (14 a 139)				
Mal di testa valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 1.06 (0.34 a 3.35)	115 (2 RCT) ^{17,18}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r}	
	102 per 1.000	107 per 1.000 (37 a 275)				
Insonnia valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 1.89 (0.66 a 5.38)	95 (1 RCT) ¹⁸	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r}	
	143 per 1.000	240 per 1.000 (99 a 473)				
Nausea valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 1.52 (0.31 a 7.57)	190 (2 RCT) ^{18,19}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r}	
	26 per 1.000	39 per 1.000 (8 a 170)				
Tremore valutato con: Pazienti con eventi avversi follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane	Popolazione in studio		OR 2.83 (0.51 a 15.67)	115 (2 RCT) ^{17,18}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,r}	
	34 per 1.000	90 per 1.000 (18 a 355)				
Suicidio - non riportato	-	-	-	-	-	

1. NCT00498173, . Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrial.gov; 2017.
2. 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.

3. Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., McDougle, C. J.. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*; Dec 2015.
 4. Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., Pamulapati, S., Buitelaar, J. K., Hoekstra, P. J.. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Jul 2012.
 5. LE, Arnold, MG, Aman, AM, Cook, al, et. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
 6. RUPP, . Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*; 2005.
 7. Quintana, H., Birmaher, B., Stedje, D., Lennon, S., Freed, J., Bridge, J., Greenhill, L.. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 1995.
 8. Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Casat, C. D., Mansour, R., Lane, D. M., Loveland, K. A., Bukstein, O. G., Jerger, S. W., Factor, P., Vanwoerden, S., Perez, E., Cleveland, L. A.. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Jun 2013.
 9. Jaselskis, C. A., Cook, E. H., Jr., Fletcher, K. E., Leventhal, B. L.. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*; Oct 1992.
 10. Handen, B. L., Johnson, C. R., Lubetsky, M.. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 2000.
 11. Ghuman, J. K., Aman, M. G., Lecavalier, L., Riddle, M. A., Gelenberg, A., Wright, R., Rice, S., Ghuman, H. S., Fort, C.. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Aug 2009.
 12. Eslamzadeh, M. Hebrani, P. Behdani, F. Moghadam, M. D. Panaghi, L. Mirzadeh, M. Arabgol, F. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*; 2018.
 13. S, Akhondzadeh, H, Tajdar, MR, Mohammadi, M, Mohammadi, GH, Nouroozinejad, OL, Shabstari, HA, Ghelichnia. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone n patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*; 2008.
 14. BL, Handen, MG, Aman, LE, Arnold, al., et. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2015.
 15. Akhondzadeh, S., Tajdar, H., Mohammadi, M. R., Mohammadi, M., Nouroozinejad, G. H., Shabstari, O. L., Ghelichnia, H. A.. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*; Sep 2008.
 16. D, Wheatley. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry*; 1969.
 17. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients. A controlled study. *International Pharmacopsychiatry*; 1979.
 18. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 1972.
 19. Rickels K, Gordon P, Gansman D, Charles W, Pereira-Ogan J, Hesbacher P. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 1970.
- a. Abbassato di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. Dati provenienti da studi che hanno incluso solo bambini.
 - b. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
 - c. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400)
 - d. Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata (I-quadro=82%), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento
 - e. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in uno studio per attrition bias
 - f. Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale moderata (I-quadro=50%), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dai diversi sottogruppi di trattamento. All'interno del sottogruppo di studi con metilfenidato, l'eterogeneità viene legata soprattutto alla presenza di altri bias oltre al carry-over bias.
 - g. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per carry-over bias. Inoltre due di questi studi sono ad alto rischio di distorsione per attrition o selection bias
 - h. Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata (I-quadro=88%), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento
 - i. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in tutti gli studi per carry-over bias. Inoltre uno di questi studi è ad alto rischio di distorsione per selection bias
 - j. Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale elevata (I-quadro=77%), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dalle stime di effetto dei diversi sottogruppi di trattamento.
 - k. Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini
 - l. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i trial.
 - m. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per carry-over bias e selection bias
 - n. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias.

- o. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
- p. Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, detection bias e performance bias.
- q. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità ($I^2 = 87\%$; $p < 0.00001$).
- r. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in selection bias e performance bias.
- s. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in performance bias e attrition bias.