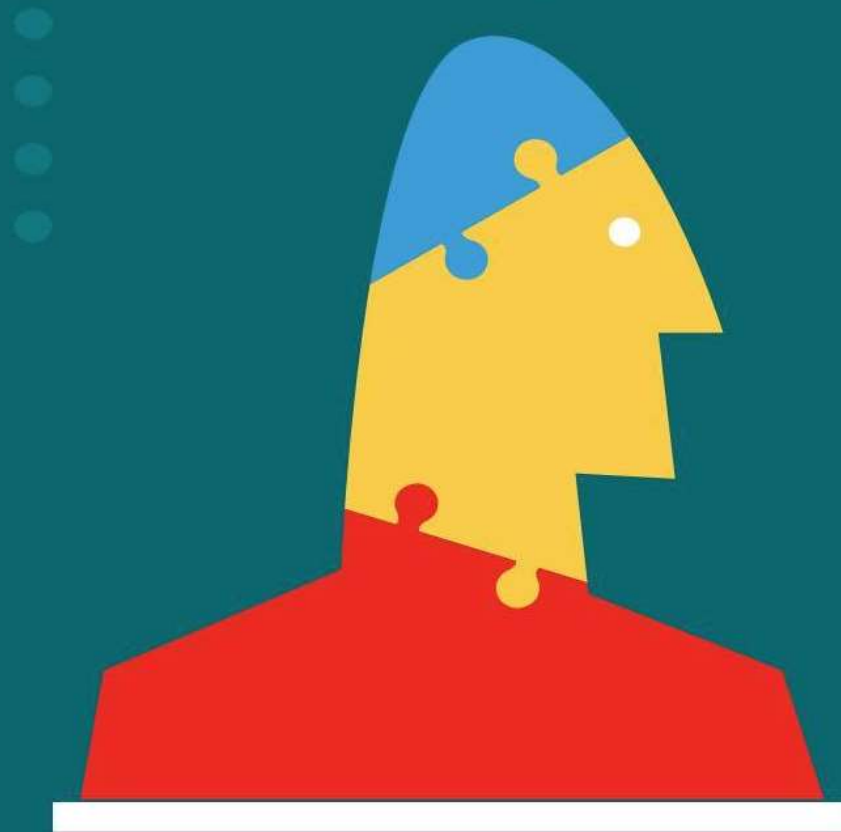


FARMACOLOGIA DELL'AUTISMO

Marco O. Bertelli

*Past President WPA-SPID - World Psychiatric Association - Section
Intellectual and developmental Disabilities
Presidente WPA-WG ASD - World Psychiatric Association - Working Group
on Autism Spectrum Disorder
Past President EAMH-ID - European Association on Mental Health in
Intellectual Disability
Presidente SIDiN - Società Italiana per i Disturbi del Neurosviluppo
Segretario Comitato Scientifico Biomedico FIA (Fondazione Italiana per
l'Autismo)*

*Direttore Scientifico CREA – (Centro Ricerca E Ambulatori), Fondazione
San Sebastiano della Misericordia di Firenze*



LINEA GUIDA SULL'AUTISMO NEGLI ADULTI

Conflict of Interest Statement

Marco O. Bertelli

Scientific Director of CREA – Research Center and Outpatient Clinics, San Sebastiano Foundation, Florence

President of SIDiN – Italian Society for Neurodevelopmental Disorders (SIP Special Section)

Past President WPA-SPID - World Psychiatric Association - Section Intellectual Disability

Past President EAMH-ID - European Association on Mental Health in Intellectual Disability

President Elect AISQuV - Italian Society for the study of Quality of Life

Coordinatore WPA WG ASD - World Psychiatric Association – Working Group on Autism Spectrum Disorder

President of ASIR – Scientific Association of Rehabilitation and Residential Service Providers of the Tuscany Region

Member of the ASD Istituto Superiore di Sanità Guidelines Panel

Member of the Panel on Rehabilitation Guidelines ASD World Health Organization

Consultant for the Italian Ministry of Health

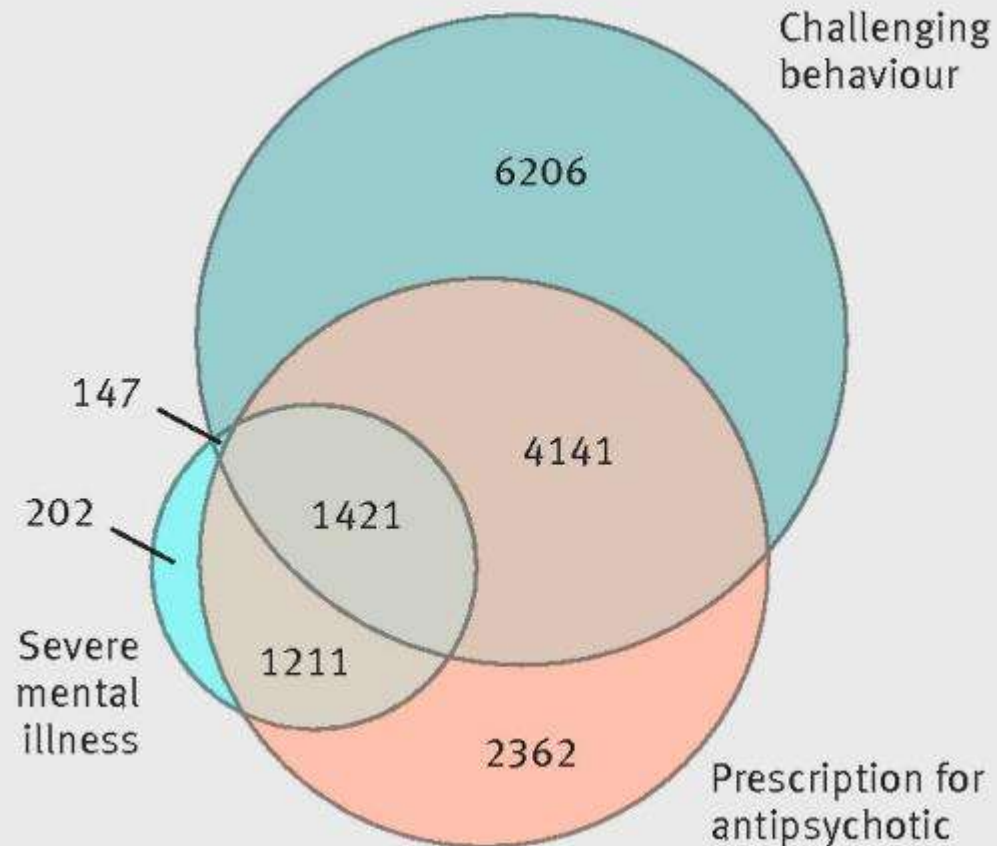
In the last year he has participated in one congress sponsored by Lundbeck

PERCHÉ PARLARE DI ASPETTI MEDICO LEGALI NELLA PSICOFARMACOLOGIA DELLA PCASD?

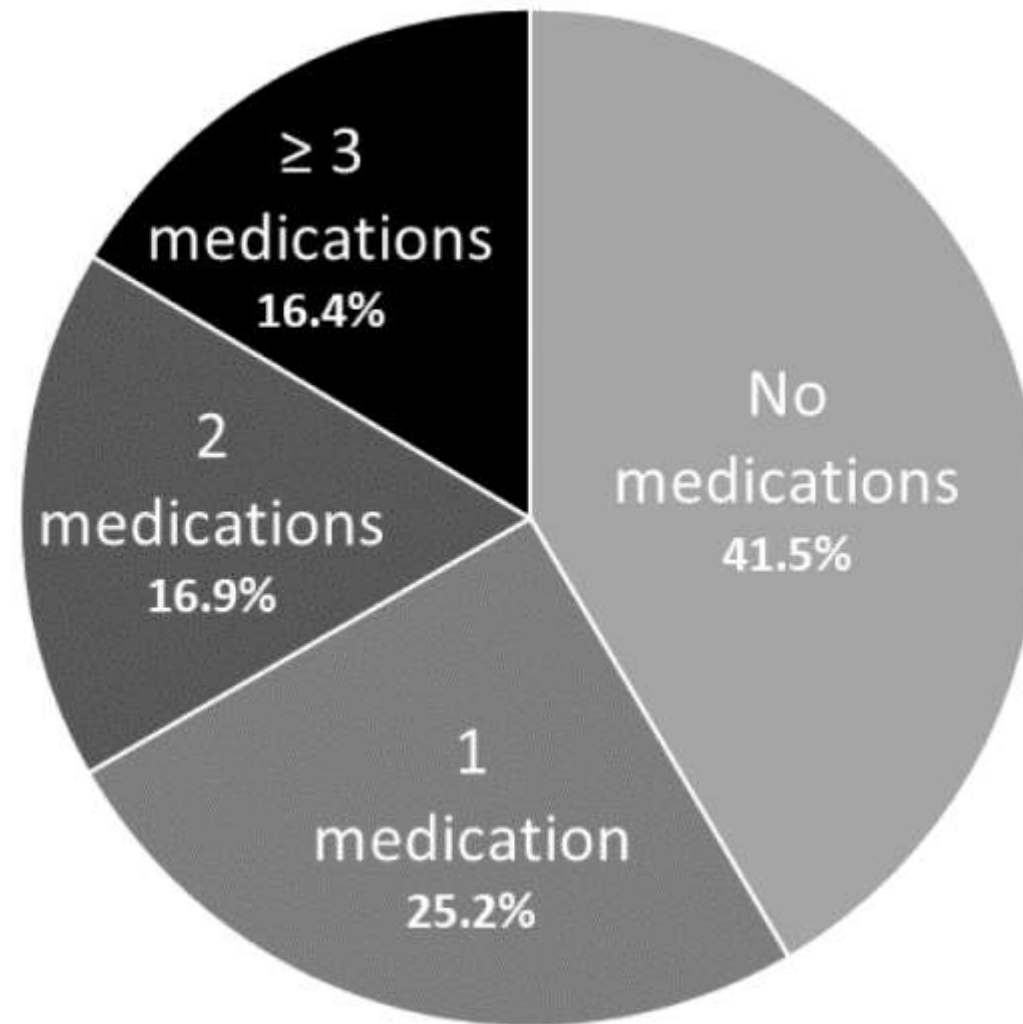
- Elevata frequenza di prescrizioni off-label
- Vulnerabilità della popolazione
- Rischio di inappropriata prescrizione
- Quadro normativo
- Misure di esito



CAUSE DI PRESCRIZIONE DI FARMACI ANTIPSICOTICI - UK



PSYCHOTROPIC DRUGS IN ADOLESCENTS AND ADULTS WITH ASD



PSYCHOTROPIC DRUGS IN ADOLESCENTS AND ADULTS WITH ASD

N=195		Univariate regressions			Multivariate regression model		
		B	β	p-value	B	β	p-value
Monopharmacotherapy	Gender (Female)	-.68	.50	.12			
	Age	.01	1.01	.54			
	Age at diagnosis	-.47	.95	.01	.01	.99	.75
	IQ	-.02	.98	<.001	-.03	.97	.007
	Severity A (Level 1)	-1.92	.15	<.001	-.02	.97	.98
	Severity A (Level 2)	-1.49	.003	.22	-.03	.97	.97
	Severity B (Level 1)	-2.24	.11	<.001	-1.29	.27	.27
	Severity B (Level 2)	-1.70	.18	.002	-1.11	.33	.29
	Residence (Home)	-1.08	.34	.15	1.17	3.24	.25
	Psychiatric comorbidities	.91	2.48	.02	2.53	12.5	<.001
	Epilepsy	1.77	5.85	.01	1.70	5.45	.03
Polypharmacotherapy	Gender (Female)	-.58	.56	.14			
	Age	0.02	1.02	.234			
	Age at diagnosis	-0.07	.94	<.001	.03	1.03	.27
	IQ	-0.04	.96	<.001	-.04	.96	.003
	Severity A (Level 1)	-3.08	.06	<.001	1.36	3.91	.26
	Severity A (Level 2)	-2.04	.13	<.001	1.67	5.33	.10
	Severity B (Level 1)	-3.56	.29	<.001	-3.41	.03	.004
	Severity B (Level 2)	-2.84	.06	<.001	-3.25	.04	.002
	Residence (Home)	-2.22	.11	.001	.56	1.75	.55
	Psychiatric comorbidities	-.48	.62	.26	1.6	4.95	.007
	Epilepsy	2.52	12.41	<.001	2.02	7.53	.008

TASSO DI TRATTAMENTO PSICOFARMACOLOGICO

- 32-89% in generale, maggiore negli adolescenti e negli adulti
- 45% degli adulti con ASD
- 21-54% polifarmacoterapia[^]
- età avanzata, sesso maschile, disponibilità di assistenza medica
- uso prevalente per sintomi non fondamentali, in particolare CP (14-30%, senza una diagnosi psichiatrica sottostante)
- alto rischio di trattamento a lungo termine

USO AUMENTATO DI FARMACI PSICOATTIVI NEL TEMPO PER PCS/ASD

1190 adults with DID in T1 (2004) compared with 3906 adults with DID in T2 (2014)

	T1	T2	p
Psychotropics	47.0%	57.8%	<0.001
Antipsychotics	1.18 (OR)	1.60 (OR)	0.280
Antidepressants	2.80 (OR)	4.00 (OR)	<0.001
Hypnotics/Anxiolytics	2.19 (OR)	3.61 (OR)	0.002
Antiepileptics	1.40 (OR)	1.84 (OR)	0.017

Antipsychotic prescribing increased for people with problem behaviours in T1 (OR 6.45; 95% CI 4.41 to 9.45; $p<0.001$), more so than for people with other mental ill health in T1 (OR 4.11; 95% CI 2.76 to 6.11; $p<0.001$).

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

- una volta prescritti, i farmaci tendono a diventare parte integrante del programma di intervento a lungo termine
- a causa di diversi motivi, tra cui preoccupazioni ansiose degli operatori sanitari e la conseguente riluttanza dei medici di base a modificare un trattamento che viene segnalato, più o meno impropriamente, come efficace
- dopo mesi o anni di utilizzo, i tentativi di interruzione vanno a buon fine solo in un numero limitato di casi

FARMACI PRESCRITTI IN ASD-PCCM E DSI

- L'alta prescrizione non è supportata da prove sull'efficacia e la sicurezza¹⁻²
- Circa 2/3 dei farmaci prescritti sono antipsicotici (seguiti dagli antidepressivi)³
- Polifarmacoterapie consistenti principalmente in antipsicotici⁴
- Almeno 1 Antipsicotico (AP) è prescritto al 20% degli utenti di strutture residenziali assistite⁵ e fino al 45\% dei pazienti ospedalizzati⁶

1. Deb et al., 1994; Clarke et al., 1990

2. Tyrer et al., 2008; Deb, 2007; Aman et al., 2004; McGillivray et al., 2004; Clarke et al., 1990

3. Spret et al., 1997

4. Deb et al., 2022

5. Brandford, 1994; Holden, 2004

6. Linaker, 1990

Stopping, rationalising or optimising antipsychotic drug treatment in people with intellectual disability and/or autism

Rohit Shankar,^{1,2} Mike Wilcock,² Katy Oak,² Paula McGowan,⁴ Rory Sheehan⁵

¹Corwall Partnership NHS Foundation Trust, Truro, UK

²University of Exeter Medical School, Exeter, UK

³Royal Cornwall Hospitals Trust, Truro, UK

⁴Expert by Experience

⁵University College London, London, UK

Correspondence to Rohit Shankar, Chygovensk Three milestone Industrial Estate, Truro, Cornwall, UK TR4 9LQ;

Rohit.shankar@nhs.net



- ▶ Antipsychotic medication is often prescribed to adults with intellectual disability (ID) and/or autism to manage behaviour that challenges despite little research evidence that antipsychotics are effective.
- ▶ The STOMP (Stopping Overuse of Medication in People with Learning Disabilities and/or autism) campaign is aimed at reducing inappropriate prescribing of antipsychotic medication for people with ID and/or autism.
- ▶ There is an absence of robust evidence on the most effective way to reduce or stop antipsychotic medication.
- ▶ Withdrawing medication requires a multidisciplinary approach, consideration of comorbidity and the involvement of patients and their carers.

Intellectual disability (ID) is characterised by significant impairment of both cognitive functioning and adaptive behaviours, and an onset in early childhood. People with ID experience a different pattern of morbidity to the general population and die considerably younger than their counterparts without ID.¹ Autism is a neurodevelopmental disorder characterised by troubles with social interaction and communication, and by restricted and repetitive behaviour. In both conditions, complex mental and physical health problems, as well as social issues, are common and are associated with communication difficulties that can result in maladaptive behavioural patterns (often referred to as 'behaviour that challenges'). Ideally, all people presenting with behaviour that challenges should be assessed by a specialist multidisciplinary team (comprising psychiatrists, psychologists, speech and language therapists, occupational therapist(s) to develop an understanding of the behaviour and an appropriate support plan with tailored treatment strategies and specialist follow-up.² Non-pharmacological interventions for challenging behaviour, such as positive behavioural support or cognitive-behavioural therapy and manipulation of environmental triggers, are preferred to psychotropic medication. However, antipsychotic medication is often prescribed to adults with ID and/or autism to manage behaviour that challenges in the absence of severe mental illness, despite there being little research evidence that antipsychotics are effective in this context.³

There are some concerns regarding the use of psychotropic medication for adults with ID and/or autism, and a significant proportion will lack capacity to consent to treatment.⁴ There is widespread multimorbidity and polypharmacy, increasing the potential for drug-disease and drug-drug interactions. In addition, people with ID and/or autism tend to be more sensitive to adverse drug effects and have atypical responses to drug treatment. A national report that highlighted concerns related to overuse of psychotropic medication in people with ID and/or autism was followed by data from population-based studies describing the scale of psychotropic prescribing in this group of people, a national guideline on assessment and management of behaviour that challenges, a National Health Service (NHS) quality improvement report on optimising the use of medicines and the national Stopping Overuse of Medication in People with Learning Disabilities and/or autism (STOMP) campaign.⁵⁻⁹

Targeting antipsychotic use

The STOMP campaign is part of the NHS England 'call to action' aimed at reducing inappropriate psychotropic prescribing for people with ID and/or autism. Although it has achieved widespread publicity and support from professional and lay groups, the programme has been limited by a lack of evidence-based advice for clinicians, patients and carers, on an approach to antipsychotic medication reduction. The National Institute for Health and Care Excellence guideline on Interventions for people with

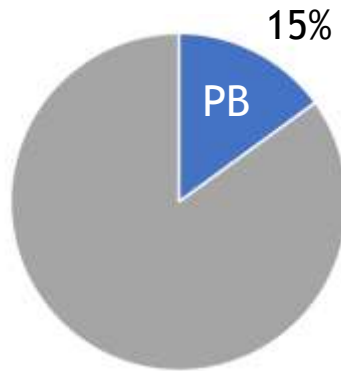
ELEVATA FREQUENZA DI PRESCRIZIONI OFF-LABEL

- Nessun farmaco cura il core dell'autismo
- Trattamento dei sintomi associati:
 - Irritabilità
 - Aggressività
 - ADHD
 - Ansia
 - disturbi del sonno

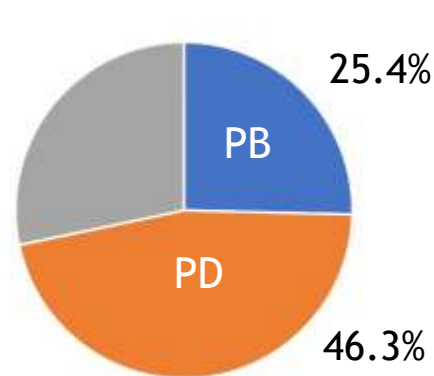


IMPATTO DEI COMPORTAMENTI PROBLEMA SULLA PREVALENZA DI DISTURBI PSICHIATRICI

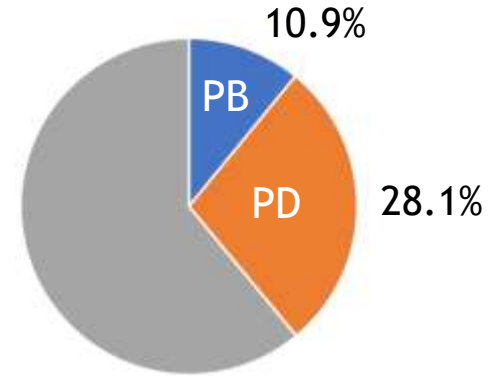
Emerson et al., 2001
Cooper, 1997



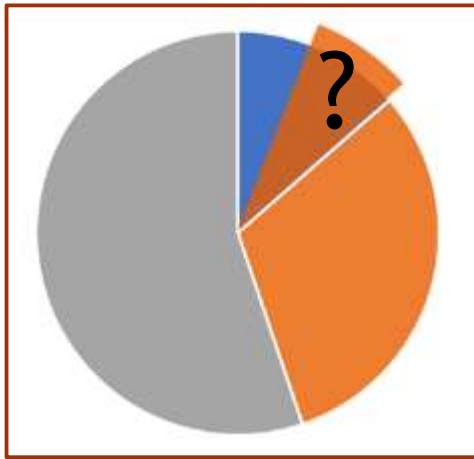
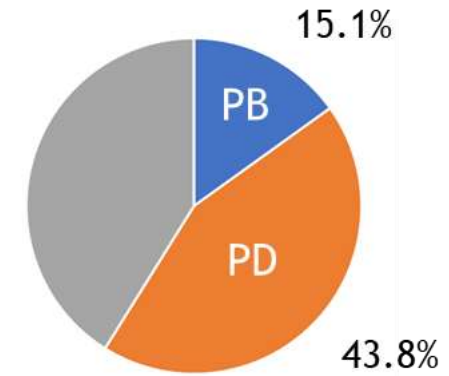
Corbett, 1979



Lund, 1985

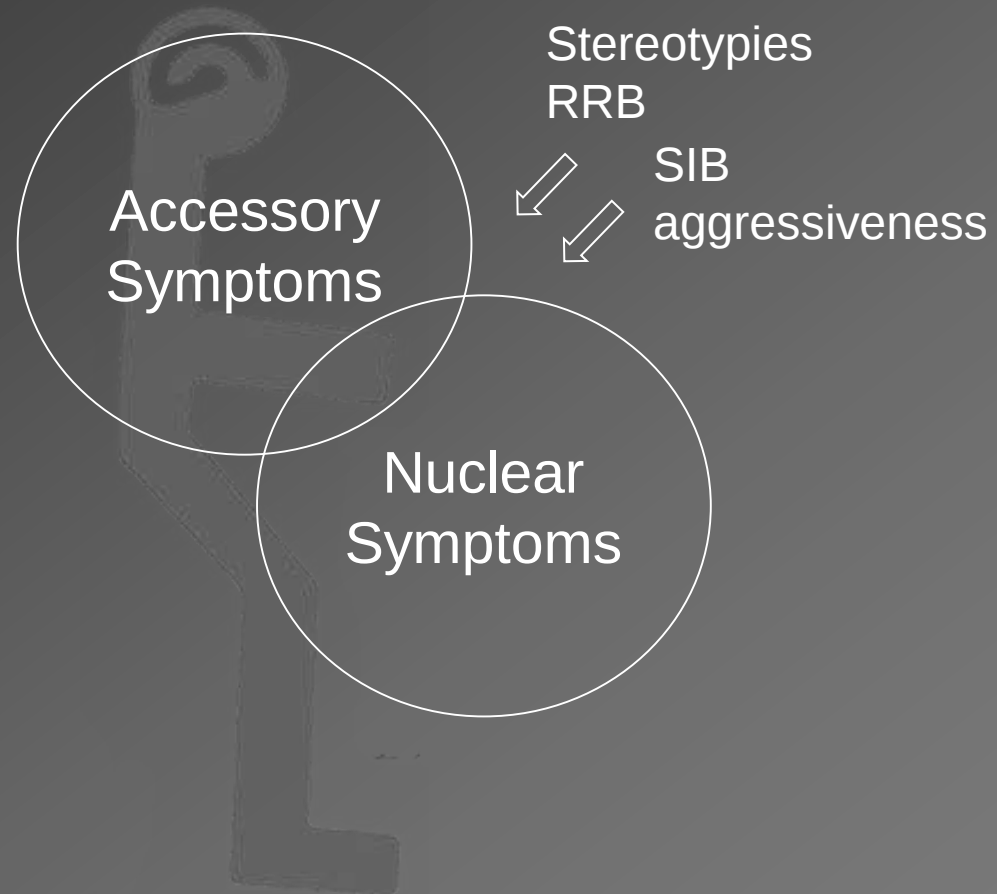


Cooper, 1997



- higher incidence of DP in DI with CP than in DI without CP¹
- half of the CPs probably associated with DP²
- high association between CP and DP³
- no Significant correlation between CP and DP (max DDM)⁴

AGGRESSIVITÀ E IRRITABILITÀ: SINTOMI CORE O ACCESSORI?



GESTIONE (NON TRATTAMENTO) DEI CP NELL'ASD/DSI

- il ruolo dei neurotrasmettitori (serotonina, dopamina e GABA) nell'aggressività non è più così chiaro come appariva una volta
- sussistono indicazioni di efficacia ma ci sono anche studi indicanti scarsa efficacia, soprattutto nei DSI
- è necessaria ulteriore ricerca
- non si possono fare previsioni con sicurezza sugli effetti dei farmaci sull'aggressività relativamente ai pochi studi controllati

PRESCRIZIONE OFF-LABEL

L. 94/1998

- Responsabilità del medico
- Consenso informato → il paziente deve essere esplicitamente informato
- Costo → generalmente a carico del paziente

Quando è lecito

- Evidenze scientifiche disponibili
- Assenza di alternative autorizzate
- Interesse del paziente
- Consenso informato specifico

Rischi medico-legali

- Inappropriatezza
- mancanza di documentazione
- eventi avversi

KEY POINTS

- Elevata frequenza di prescrizioni off-label
- Vulnerabilità della popolazione
- Rischio di inappropriatezza prescrittiva
- Quadro normativo
- Misure di esito

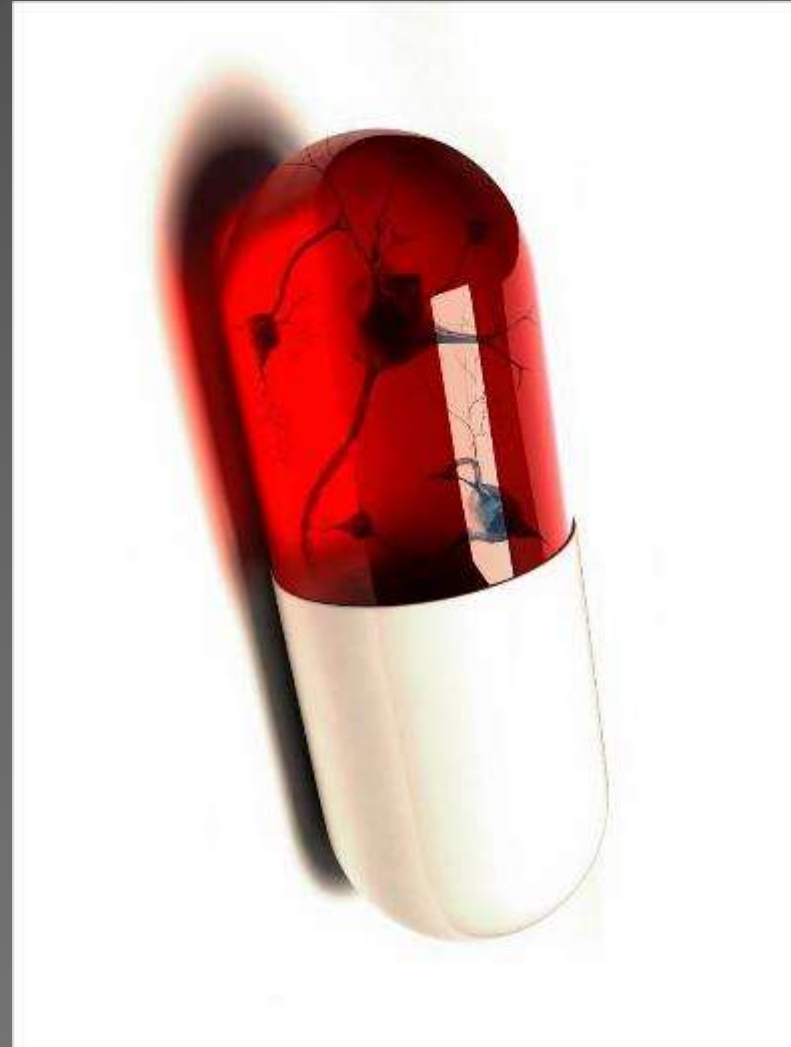


EVIDENCE BASE

- Le prove di buona qualità sono scarse
- L'evidenza si basa su studi di casi invece che su RCT
- Mancanza di studi che confrontino direttamente diversi farmaci per gestire specifici comportamenti problema

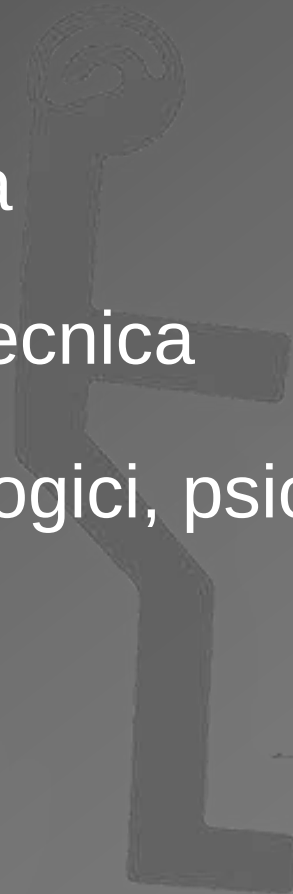
KEY POINTS

- Elevata frequenza di prescrizioni off-label
- Vulnerabilità della popolazione
- Rischio di inappropriatezza prescrittiva
- Quadro normativo
- Misure di esito

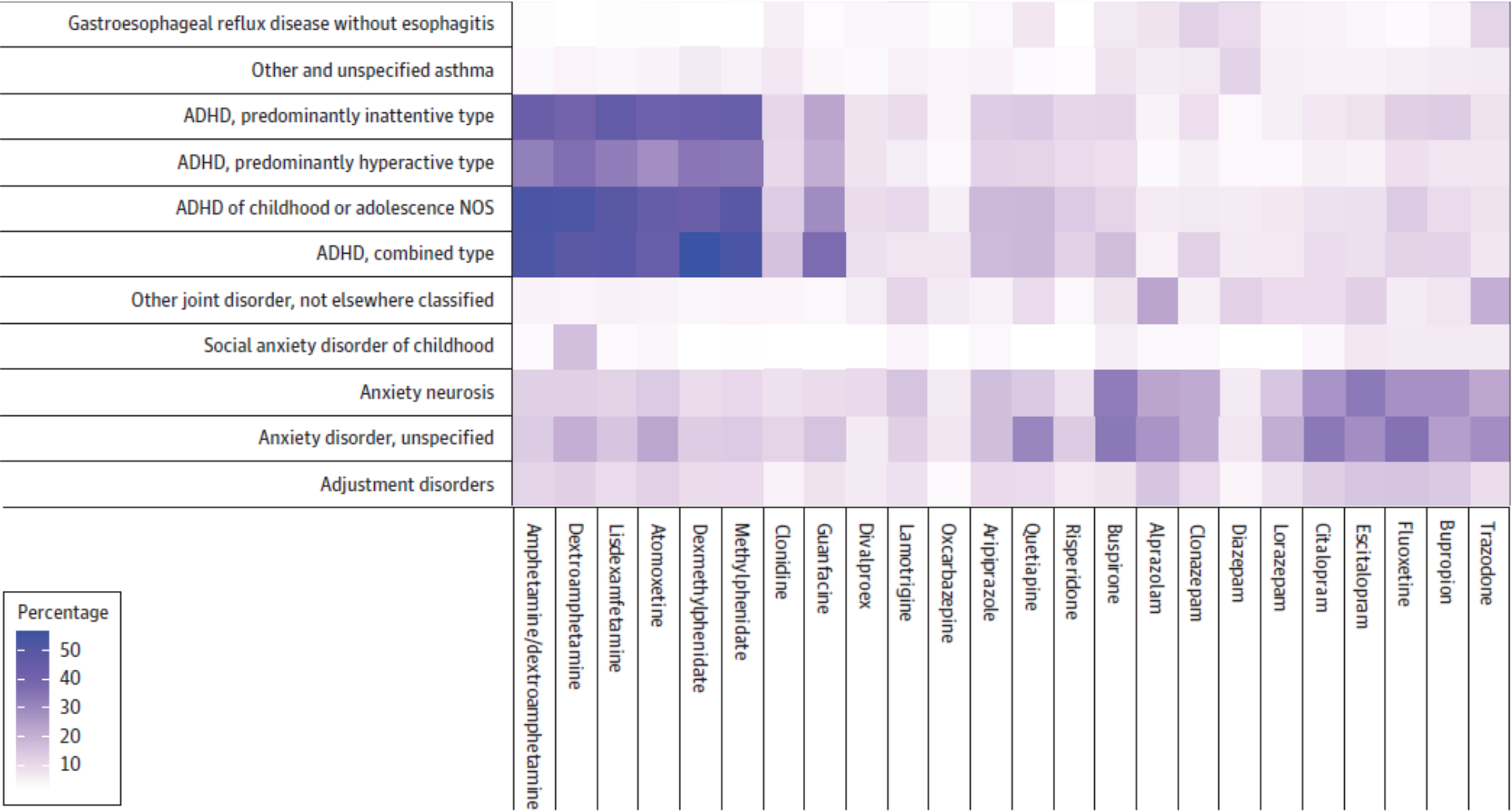


INDICAZIONI: PROBLEMI

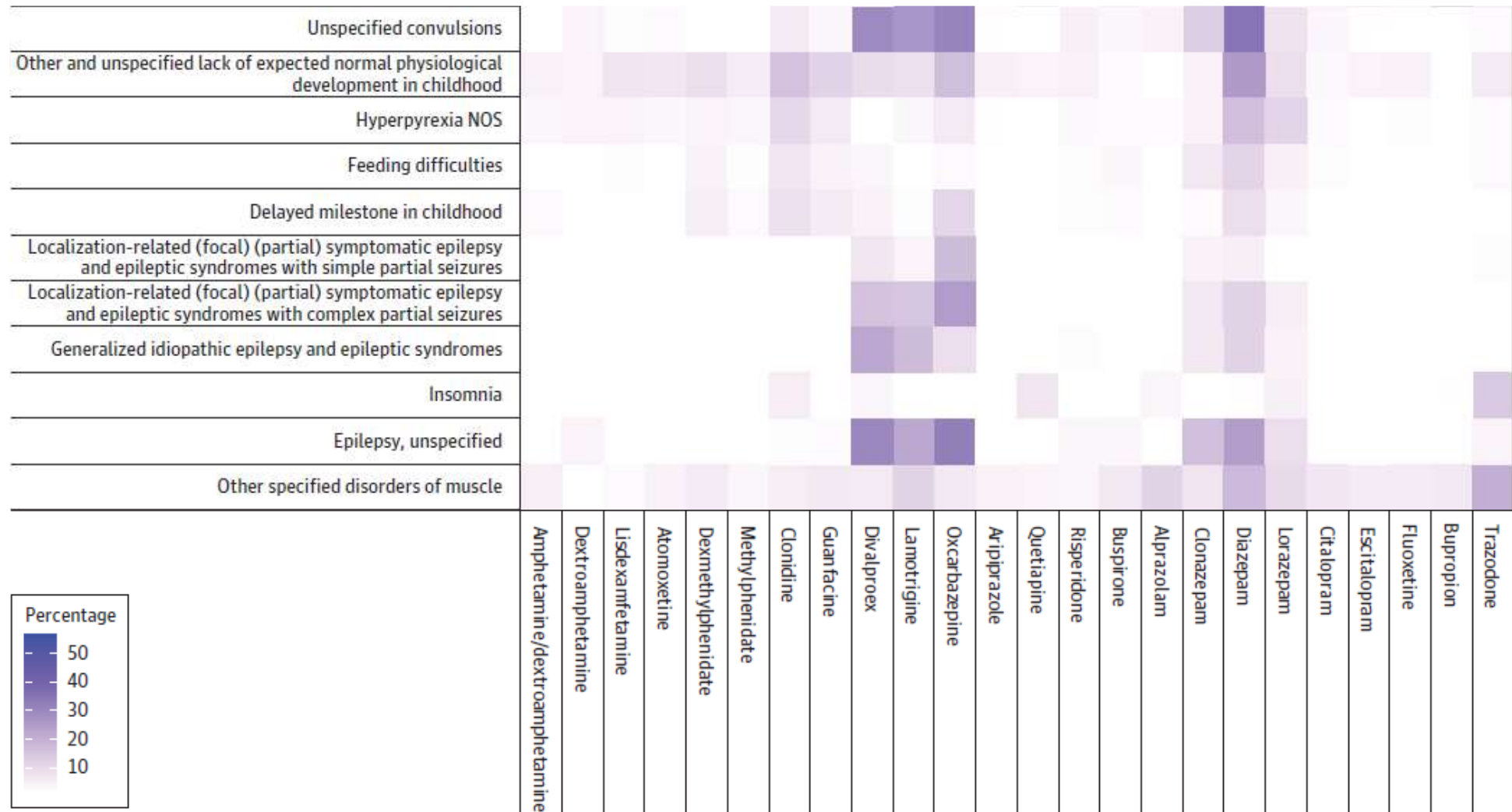
- valutazione e diagnosi
- mancanza di linee-guida e letteratura
- mancanza di formazione / capacità tecnica
- impatto degli interventi non-farmacologici, psicoterapeutici, sociali e educativi



DENSITY OF DIAGNOSES BY DRUG



DENSITY OF DIAGNOSES BY DRUG - 2



DENSITY OF DIAGNOSES BY DRUG - 3



ANTIDEPRESSIVI IN ADULTI CON ASD



BJPsych Open (2021)
7, e1179, 1–15. doi: 10.1192/bjo.2021.1003

Review

Randomised controlled trials of antidepressant and anti-anxiety medications for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis

Shoumitro Deb, Meera Roy, Rachel Lee, Madiha Majid, Bharati Limbu, Jacopo Santambrogio, Ashok Roy and Marco O. Bertelli

Background

Although widely used, the current evidence for the efficacy of antidepressant and anti-anxiety medications for people with autism spectrum disorder (ASD) is limited and conflicting.

Aims

We carried out a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials that assessed the effectiveness of these medications in people with ASD.

Method

We searched the following databases: Cochrane Library, Medline, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, ERIC, DARE and ClinicalTrials.gov. Additionally, we hand-searched 11 relevant journals. We used the Cochrane risk-of-bias tool and Jadad score to assess the quality of each included study. We carried out a meta-analysis using a random effects model.

Results

We included 15 randomised controlled trials (13 on antidepressants and two on anti-anxiety medications) for a total of 958 people with ASD. Data showed contradictory findings among the studies, with larger studies mostly showing a non-significant difference in outcomes between the treatment and the placebo groups. Meta-analysis of pooled Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Clinical Global Impression Scale data from

nine studies (60%) did not show any statistically significant inter-group difference on either of the outcome measures. The adverse effects reported were mild and, in most studies, their rates did not show any significant inter-group difference.

Conclusions

Given the methodological flaws in the most included studies and contradictory findings, it is difficult to draw any definitive conclusion about the effectiveness of either antidepressant or anti-anxiety medications to treat either ASD core symptoms or associated behaviours. Robust, large-scale, randomised controlled trials are needed to address this issue.

Keywords

Autism spectrum disorder; antidepressants; anti-anxiety medications; systematic review; meta-analysis.

Copyright and usage

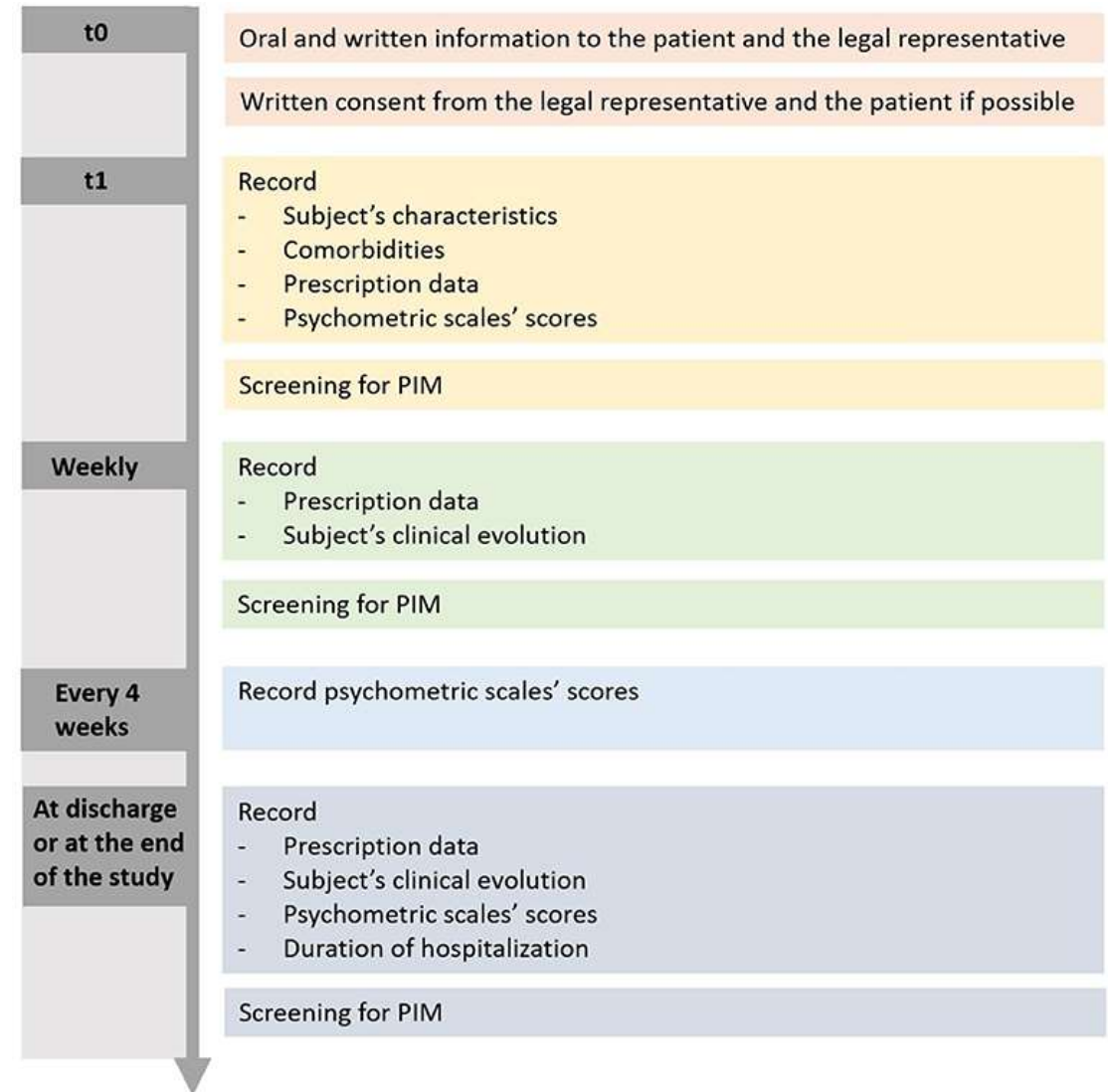
© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press on behalf of the Royal College of Psychiatrists. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ANTIDEPRESSIVI IN ADULTI CON ASD

- 7 RCTs (53.85%) only children and adolescents (2-18 years)
 - 4 RCTs (30.76%) adults only
 - 2 RCTs (15.38%) both children and adults (6-36 years)
 - 2 RCTs (15.38%) all participants (adults) with IDD
 - 8 RCT (61.53%) high proportion of IDD
 - 3 RCT (23.07%) IQ not reported
-
- No outcome for anxiety and depression, but for core ASD symptoms, max CRR, associated behaviors (irritability, hyperactivity and aggression) and OCD spectrum (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Clinical Global Impression Scale)
-
- Contradictory results between studies
 - Larger studies show a non-significant difference in outcomes between the drugs and placebo.

TRATTAMENTI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATI (PIM) PER PwDID/ASD

PIM criteria	Description and examples
Lack of indication	A treatment which has no indication according to the clinical context of the patient*
Unwanted pharmacokinetic interaction	e.g., a CYP2D6 inhibitor prescribed with a CYP2D6 metabolized drug
Unwanted pharmacodynamic interaction	e.g., prescription of two anticholinergic drugs
Unwanted drug–disease interaction	Drugs to avoid in patients with specific conditions, e.g., ibuprofen prescribed to a patient with renal failure
Duplicate (or more) prescribing	e.g., prescription of two antipsychotics
Incorrect prescription duration	e.g., a benzodiazepine prescribed for more than 4 weeks
Incorrect use	e.g., abrupt withdrawal of an antipsychotic
Lack of documentation	Lack of indication in the patient's file on why the drug has been prescribed





BJPsych Advances

Article contents

Summary

Footnotes

References

Psychotropic medication for problem behaviours in intellectual disability and autism spectrum disorder: the need for caution

Published online by Cambridge University Press: 15 May 2023

Marco O. Bertelli 

[Show author details](#) 

Commentary

[Related commentaries](#)

[eLetters](#)

[Metrics](#)

Get access

 [Share](#)

 [Cite](#)

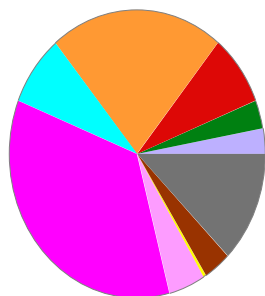
 [Rights & Permissions](#)

Summary

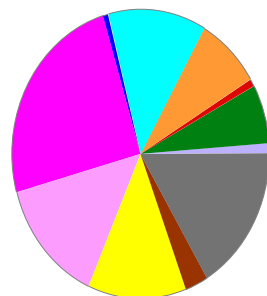
Many persons with intellectual developmental disorders and/or autism spectrum disorder presenting problem behaviours undergo pharmacotherapy without receiving an appropriate psychiatric assessment and diagnosis. Instead, prescription of psychotropic medication should have specific aims and involve interdisciplinary assessment, personalisation and patient and family participation. Current knowledge about pharmacological management of problem behaviours in this population is limited, necessitating extreme caution in clinical practice and more research into the complex interrelated factors that affect presentation, course and treatment response.

Farmaci antipsicotici

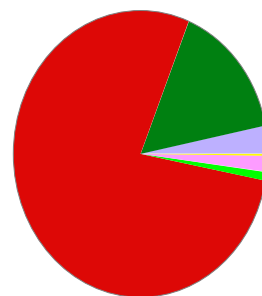
Olanzapine



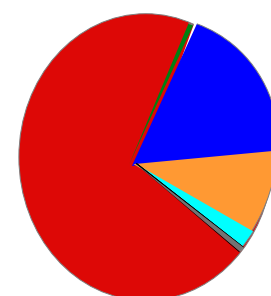
Clozapine



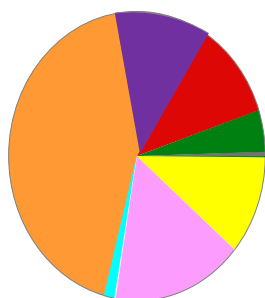
Haloperidol



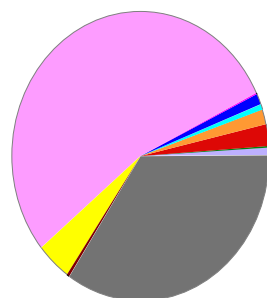
Aripiprazole



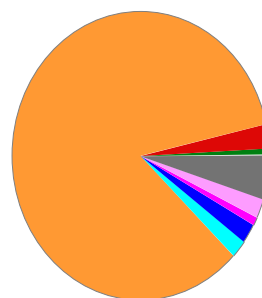
Risperidone



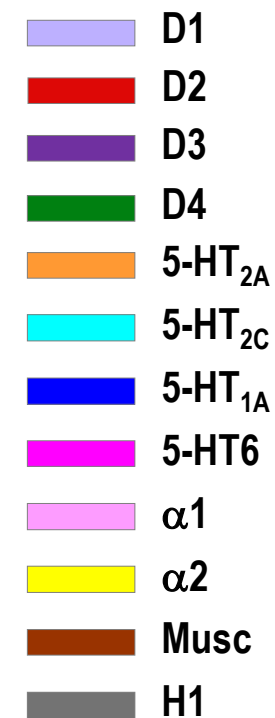
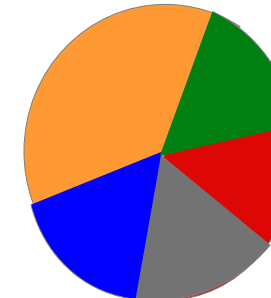
Quetiapine



Ziprasidone



Cariprazina



WPA-SPID

GUIDELINES FOR PSYCHOPHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF PROBLEM BEHAVIORS IN PEOPLE WITH DID AND ASD

WPA SECTION REPORT

International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities

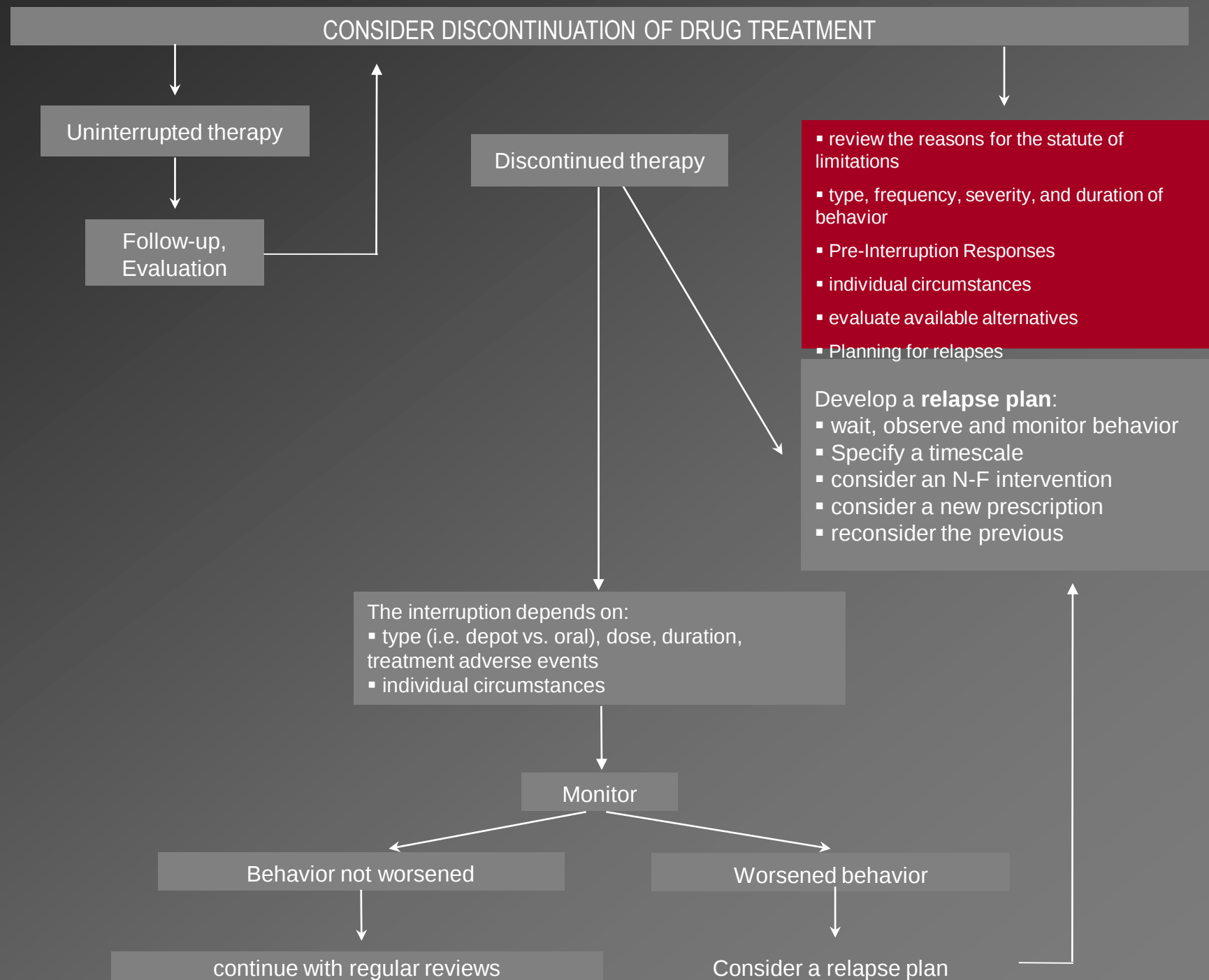
SHOUMITRO DEB^{1,2}, HENRY KWOK^{1,3}, MARCO BERTELLI^{1,4}, LUIS SALVADOR-CARULLA^{1,5}, ELSPETH BRADLEY^{1,6}, JENNIFER TORR^{1,7}, JARRET BARNHILL^{1,8}, FOR THE GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP OF THE WPA SECTION ON PSYCHIATRY OF INTELLECTUAL DISABILITY

¹WPA Section on Psychiatry of Intellectual Disability; ²Department of Psychiatry, University of Birmingham, 25 Vincent Drive, Birmingham B15 2FG, UK; ³Kwai Chung Hospital, Hong Kong, China; ⁴Italian Society for the Study of Mental Retardation, Florence, Italy; ⁵University of Cadiz, Spain; ⁶Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada; ⁷Monash University, Melbourne, Australia; ⁸University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

1. WHEN TO CONSIDER A DRUG

- if no medical or psychiatric disorders are identified, only non-pharmacological management should be considered
- sometimes, after individualized evaluation, it may be useful to add drug therapy (on symptoms or size)

This strategy must be seen as 'on an interim basis' and careful and regular monitoring of efficiency must be carried out



Farmaci antipsicotici

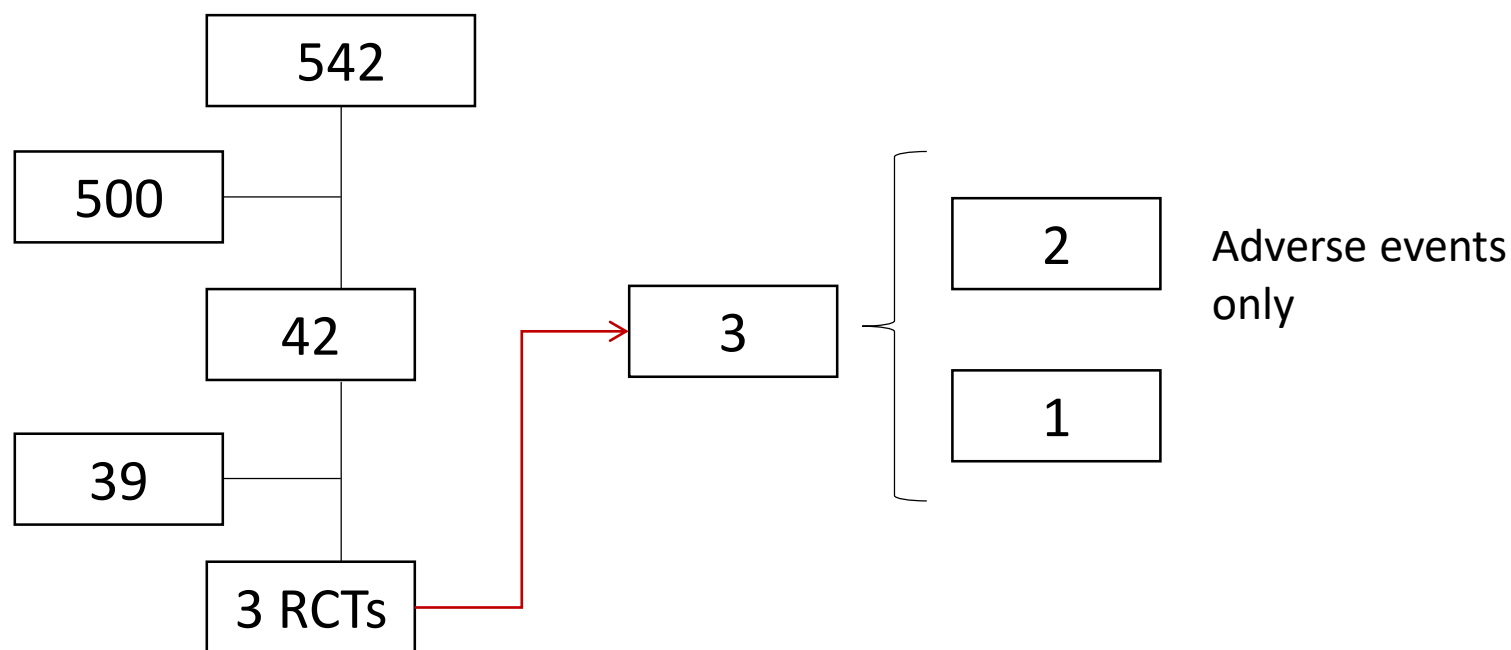
Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Sulla base dell'esperienza clinica e della letteratura scientifica disponibile i membri del *Panel* hanno ritenuto di diversificare la valutazione dell'utilizzo dei farmaci antipsicotici in tre sottogruppi di PcASD, che dal punto di vista clinico manifestano:

- a) esclusivamente i sintomi nucleari dello spettro autistico;
- b) in aggiunta i comportamenti problema;
- c) in aggiunta i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici.

Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

A systematic literature search was carried out by consulting the CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, Cinhal databases, from the date of creation until 26 September 2022, without language limitations. In order to obtain further studies, the bibliographic references of the articles found through the search strategies and the registries of ongoing studies through ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) were searched.



Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

Raccomandazione

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

Giustificazione

Il *Panel*, prendendo atto che gli effetti desiderabili non sono quantificabili (a causa dell'assenza di letteratura specifica) a fronte di effetti indesiderabili moderati, ha ritenuto che non sussistano prove scientifiche che giustifichino la prescrizione di farmaci antipsicotici per PcASD adulte senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema. Pertanto, il *Panel* ha ritenuto necessario formulare una raccomandazione, seppur condizionata, a causa della qualità delle prove molto bassa, a favore del confronto e quindi contro l'uso degli antipsicotici in questo sottogruppo di PcASD.

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Raccomandazione

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

Giustificazione

Il *Panel*, prendendo atto che vi è una qualità delle prove molto bassa, e che gli effetti desiderabili e indesiderabili sono stati giudicati moderati, ha ritenuto che sussistano evidenze scientifiche che giustifichino la prescrizione degli antipsicotici in PcASD adulte e co-occorrenza di comportamenti problema, seppur con le cautele indicate nelle sezioni implementazione e monitoraggio. La valutazione del *Panel* considera che i comportamenti problema hanno un impatto fortemente limitante per l'intervento educativo-abilitativo nelle PcASD, e sono gravemente interferenti sulla qualità di vita della PcASD e delle loro famiglie, oltre a poter causare lesioni fisiche conseguenti ai comportamenti auto- e/o etero-lesivi. Il *Panel* ha deciso di adottare

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Specificity of CPs in baseline studies

- Problem behavior
- Problem behavior - premature discontinuation of treatment for problem behavior
- Problem behavior - abnormal motor and sensory behavior
- Problem behavior - stereotyping
- Problem behavior - hyperactivity
- Problem behavior - social relationships
- Problem behavior – sedation
- Problem behavior - affective reactions
- Problem behavior - sensory responses
- Problem behavior – language
- Problem behavior - inappropriate language
- Problem behavior - aggression
- Problem behavior – irritability

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Considerazioni per l'implementazione

Va ricordato come i comportamenti problema possono essere una conseguenza di disturbi organici, di difficoltà comunicative, di variazioni della *routine*, di stimoli sensoriali, ecc. e che quindi in presenza di comportamenti problema va primariamente effettuata una valutazione medica atta a escludere cause organiche e un'analisi funzionale volta a decodificare il significato e la causa alla base del problema comportamentale. Una volta esclusa un'organicità alla base dello

farmaci atti a attenuare la sintomatologia del comportamento problema. In tale accezione, l'utilizzo dei farmaci antipsicotici non deve essere considerato un intervento di prima scelta ma un elemento integrante di una più complessiva gestione del comportamento problema stesso, che si deve basare prioritariamente su interventi educativi e psicologici, oltre che di modifica del contesto ambientale

sintomatologia. Nelle PcASD in trattamento con antipsicotici, appropriati trattamenti non farmacologici devono essere sempre presi in considerazione ed essere associati al trattamento farmacologico (vedi raccomandazioni relative agli interventi non farmacologici inclusi in questa Linea Guida).

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Considerazioni per l'implementazione

- Il beneficio clinico e l'opportunità di proseguire il trattamento antipsicotico devono essere rivalutati con regolarità, sia perché la risposta agli antipsicotici è altamente individuale, sia in considerazione della possibile transitorietà che possono avere i comportamenti problema nelle PcASD;
- Quando l'impiego dei farmaci antipsicotici è indirizzato all'attenuazione dei comportamenti problema, questi stessi farmaci dovrebbero essere utilizzati per il minor tempo possibile. Pertanto, è importante rivalutarne il rapporto rischi-benefici a brevi
- Per quanto riguarda i dosaggi, è buona norma iniziare con dosaggi bassi e aumentare gradualmente sino al raggiungimento del dosaggio minimo efficace, al fine di limitare il rischio di insorgenza di effetti collaterali che potrebbero avere un impatto negativo sull'accettabilità del trattamento;

Antipsicotici in PcASD e comorbidità con i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici

Raccomandazione

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

Farmaci antipsicotici

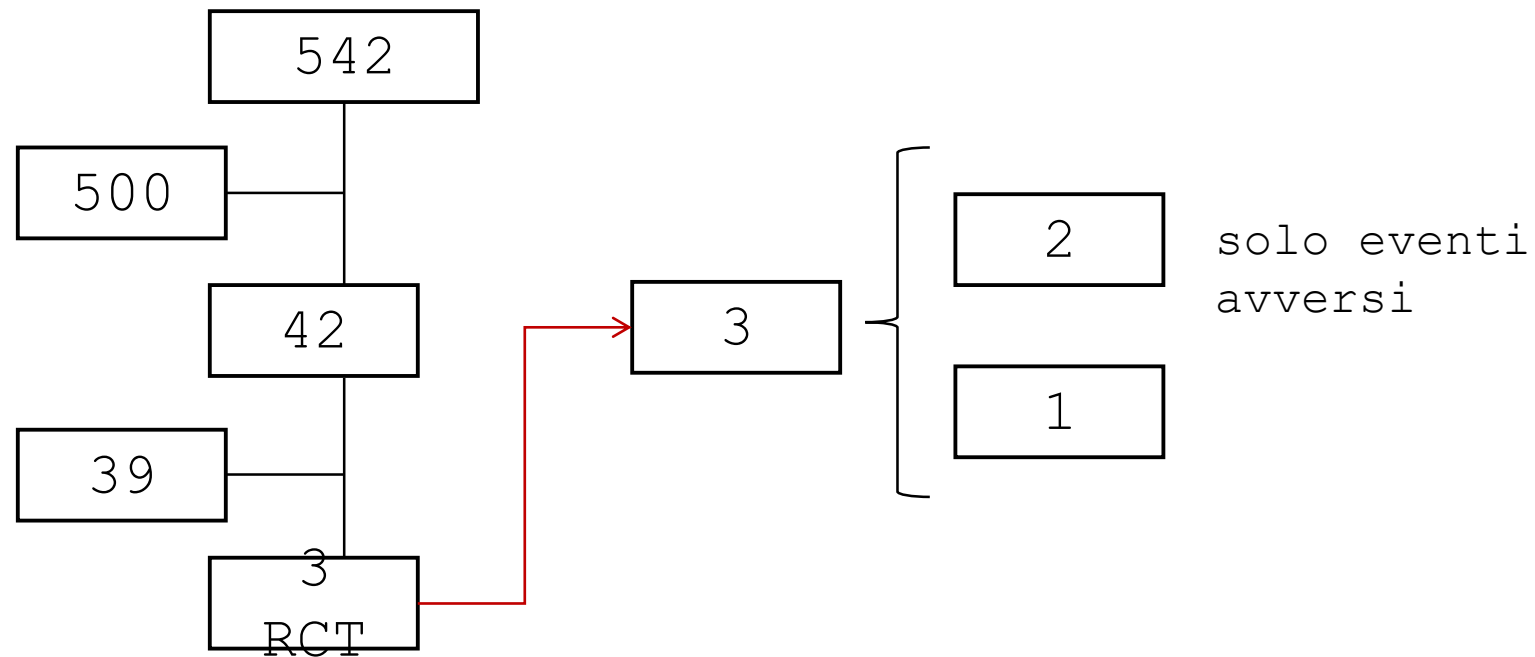
Negli adulti con ASD, si dovrebbero utilizzare farmaci antipsicotici?

Sulla base dell'esperienza clinica e della letteratura scientifica disponibile i membri del *Panel* hanno ritenuto di diversificare la valutazione dell'utilizzo dei farmaci antipsicotici in tre sottogruppi di PcASD, che dal punto di vista clinico manifestano:

- a) esclusivamente i sintomi nucleari dello spettro autistico;
- b) in aggiunta i comportamenti problema;
- c) in aggiunta i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici.

Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati CENTRAL, PubMed/Medline, Embase, Cinhal, dalla data di creazione fino al 26 settembre 2022, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).



Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

Eventi Avversi - Studi di riferimento

Con particolare riferimento agli eventi avversi sono stati inclusi **3 studi randomizzati controllati** di cui **1 con sola popolazione adulta** ASD (n= 59; *range* di età compreso tra 19 e 56 anni) (McDougle *et al.*, 1998) e due con popolazione ASD di età mista (Hellings *et al.*, 2006; Remington *et al.*, 2001). Due studi hanno preso in considerazione il trattamento con **risperidone** somministrato a un dosaggio di 2 mg/die per 3-5 settimane (Hellings *et al.*, 2006; McDougle *et al.*, 1998) e **2,9 mg/die** per 12 settimane e uno con **aloperidolo** (dose finale 1-**1,5 mg/die** somministrato per 6 settimane) (Remington *et al.*, 2001) per un totale di **107** individui. La maggior parte degli individui inclusi era di genere maschile (63%). Uno studio soltanto ha preso in considerazione la sola popolazione con disturbo dello spettro autistico, mentre i due studi sul risperidone hanno incluso uno il 90% ASD (70% disturbo autistico; 20% PDD-NOS) e l'altro il 100% ASD (55% autismo; 45% PDD-NOS). La diagnosi di ASD è stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV. Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti e uno in Canada. La **durata** dei follow-up **degli studi variava da 21 a 24 settimane**.

Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

Eventi Avversi – Studi di riferimento – 2

Il *Panel* ha ritenuto che inserire risultati provenienti da **studi RC di popolazioni diverse**, quali bambini e adolescenti con ASD, per gli esiti degli eventi avversi, non rappresentasse un limite. È stato quindi deciso di includere anche i risultati provenienti da tali studi per la valutazione di esito “evento avverso” (*follow-up*: intervallo otto settimane).

Per il presente quesito sono stati quindi inclusi un totale di **13 studi**: tre studi randomizzati controllati di cui uno con sola popolazione adulta ASD e due con popolazione ASD di età mista e **10 studi che analizzavano** campioni di **bambini e adolescenti** con ASD.

Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

Eventi Avversi - Studi di riferimento - 3

Considerata la mancanza di prove provenienti da studi randomizzati e controllati è stata effettuata una ricerca aggiuntiva degli **studi osservazionali**. Tale ricerca ha selezionato soltanto gli studi condotti sulla popolazione di interesse (al fine di ridurre al minimo la trasferibilità indiretta), che avessero un disegno di studio longitudinale e che contemplassero la presenza di un gruppo di controllo.

Antipsicotici in PcASD senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema

Raccomandazione

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

Giustificazione

Il *Panel*, prendendo atto che gli effetti desiderabili non sono quantificabili (a causa dell'assenza di letteratura specifica) a fronte di effetti indesiderabili moderati, ha ritenuto che non sussistano prove scientifiche che giustifichino la prescrizione di farmaci antipsicotici per PcASD adulte senza disturbi dello spettro schizofrenico (o altri disturbi psicotici) o comportamenti problema. Pertanto, il *Panel* ha ritenuto necessario formulare una raccomandazione, seppur condizionata, a causa della qualità delle prove molto bassa, a favore del confronto e quindi contro l'uso degli antipsicotici in questo sottogruppo di PcASD.

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Specificità dei CP negli studi di riferimento

- Comportamento problema
- Comportamento problema - interruzione prematura del trattamento per comportamento problema
- Comportamento problema - comportamento motorio e sensoriale anomalo
- Comportamento problema - stereotipia
- Comportamento problema - iperattività
- Comportamento problema - relazioni sociali
- Comportamento problema – sedazione
- Comportamento problema - reazioni affettive
- Comportamento problema - risposte sensoriali
- Comportamento problema – linguaggio
- Comportamento problema - linguaggio inappropriato
- Comportamento problema - aggressività
- Comportamento problema – irritabilità

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Raccomandazione

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

Giustificazione

Il *Panel*, prendendo atto che vi è una qualità delle prove molto bassa, e che gli effetti desiderabili e indesiderabili sono stati giudicati moderati, ha ritenuto che sussistano evidenze scientifiche che giustifichino la prescrizione degli antipsicotici in PcASD adulte e co-occorrenza di comportamenti problema, seppur con le cautele indicate nelle sezioni implementazione e monitoraggio. La valutazione del *Panel* considera che i comportamenti problema hanno un impatto fortemente limitante per l'intervento educativo-abilitativo nelle PcASD, e sono gravemente interferenti sulla qualità di vita della PcASD e delle loro famiglie, oltre a poter causare lesioni fisiche conseguenti ai comportamenti auto- e/o etero-lesivi. Il *Panel* ha deciso di adottare

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Considerazioni per l'implementazione

Va ricordato come i comportamenti problema possono essere una conseguenza di disturbi organici, di difficoltà comunicative, di variazioni della *routine*, di stimoli sensoriali, ecc. e che quindi in presenza di comportamenti problema va primariamente effettuata una valutazione medica atta a escludere cause organiche e un'analisi funzionale volta a decodificare il significato e la causa alla base del problema comportamentale. Una volta esclusa un'organicità alla base dello

farmaci atti a attenuare la sintomatologia del comportamento problema. In tale accezione, l'utilizzo dei farmaci antipsicotici non deve essere considerato un intervento di prima scelta ma un elemento integrante di una più complessiva gestione del comportamento problema stesso, che si deve basare prioritariamente su interventi educativi e psicologici, oltre che di modifica del contesto ambientale

sintomatologia. Nelle PcASD in trattamento con antipsicotici, appropriati trattamenti non farmacologici devono essere sempre presi in considerazione ed essere associati al trattamento farmacologico (vedi raccomandazioni relative agli interventi non farmacologici inclusi in questa Linea Guida).

Antipsicotici in PcASD e comportamenti problema

Considerazioni per l'implementazione

- Il beneficio clinico e l'opportunità di proseguire il trattamento antipsicotico devono essere rivalutati con regolarità, sia perché la risposta agli antipsicotici è altamente individuale, sia in considerazione della possibile transitorietà che possono avere i comportamenti problema nelle PcASD;
- Quando l'impiego dei farmaci antipsicotici è indirizzato all'attenuazione dei comportamenti problema, questi stessi farmaci dovrebbero essere utilizzati per il minor tempo possibile. Pertanto, è importante rivalutarne il rapporto rischi-benefici a brevi
- Per quanto riguarda i dosaggi, è buona norma iniziare con dosaggi bassi e aumentare gradualmente sino al raggiungimento del dosaggio minimo efficace, al fine di limitare il rischio di insorgenza di effetti collaterali che potrebbero avere un impatto negativo sull'accettabilità del trattamento;

Antipsicotici in PcASD e comorbidità con i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici

Studi di riferimento

È stato deciso di inserire anche i risultati provenienti da studi sulla popolazione indiretta (pazienti con schizofrenia) per la valutazione degli esiti "sintomi psicotici" e "qualità di vita". Per questa popolazione è stata individuata una revisione sistematica della letteratura che ha incluso **167 studi randomizzati e controllati** pubblicati da 1955 al 2016 per un totale di **28.102 pazienti** adulti affetti da schizofrenia (età media $38,7 \pm 5,5$). I trattamenti più frequentemente utilizzati negli studi inclusi erano clorpromazina, aloperidolo, olanzapina, risperidone, quetiapina, paliperidone, aripiprazolo, tioridazina, lurasidone, asenapina e loxapina. Considerata la mancanza di prove provenienti da studi randomizzati e controllati è stata effettuata una ricerca **aggiuntiva** degli **studi osservazionali**. Tale ricerca ha selezionato soltanto gli studi condotti sulla popolazione di interesse (al fine di ridurre al minimo la trasferibilità indiretta), che avessero un disegno di studio longitudinale e che contemplassero la presenza di un gruppo di controllo. Dopo rimozione dei duplicati la strategia di ricerca ha identificato 311 documenti potenzialmente eleggibili, di cui 32 documenti sono stati valutati in full-text; 25 studi sono stati esclusi perché non rispecchiavano la

Antipsicotici in PcASD e comorbidità con i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici

Raccomandazione

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

Antipsicotici in PcASD e comorbidità con i disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici

Priorità della ricerca

Considerando la quasi totale assenza di prove dirette nella popolazione di PcASD e disturbi dello spettro schizofrenico o altri disturbi psicotici, è auspicabile che la ricerca futura si concentri su:

- studi sperimentali controllati in grado di aumentare le conoscenze sulla efficacia degli antipsicotici sulla sintomatologia psicotica eventualmente presente in PcASD;
- studi sperimentali in grado di valutare attentamente il rapporto benefici/rischi legati ai farmaci antipsicotici, sulla base di quanto accertato sopra e di un accurato disegno dello studio;
- studi sperimentali in grado di valutare l'integrazione fra trattamenti farmacologici e non farmacologici.

Farmaci antidepressivi

Raccomandazione

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

Nota: questa raccomandazione non si applica a adulti con comorbidità di disturbi indicati dalle schede tecniche autorizzative (es. disturbo depressivo maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi d'ansia, etc.) per i quali si rinvia a Linee Guida specifiche di buona qualità (si faccia riferimento alle Lg pubblicate su SNLG di ISS).

Farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento dei disturbi dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di non usare farmaci antiepilettici/stabilizzatori dell'umore in adulti con ASD senza comorbidità di epilessia o disturbi dell'umore (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Note: questa raccomandazione non si applica ad adulti con comorbidità di epilessia o disturbi dell'umore per i quali si rinvia a Linee Guida di buona qualità. (si faccia riferimento alle Lg pubblicate su SNLG di ISS).

Farmaci psicostimolanti e/o Atomoxetina

Raccomandazione

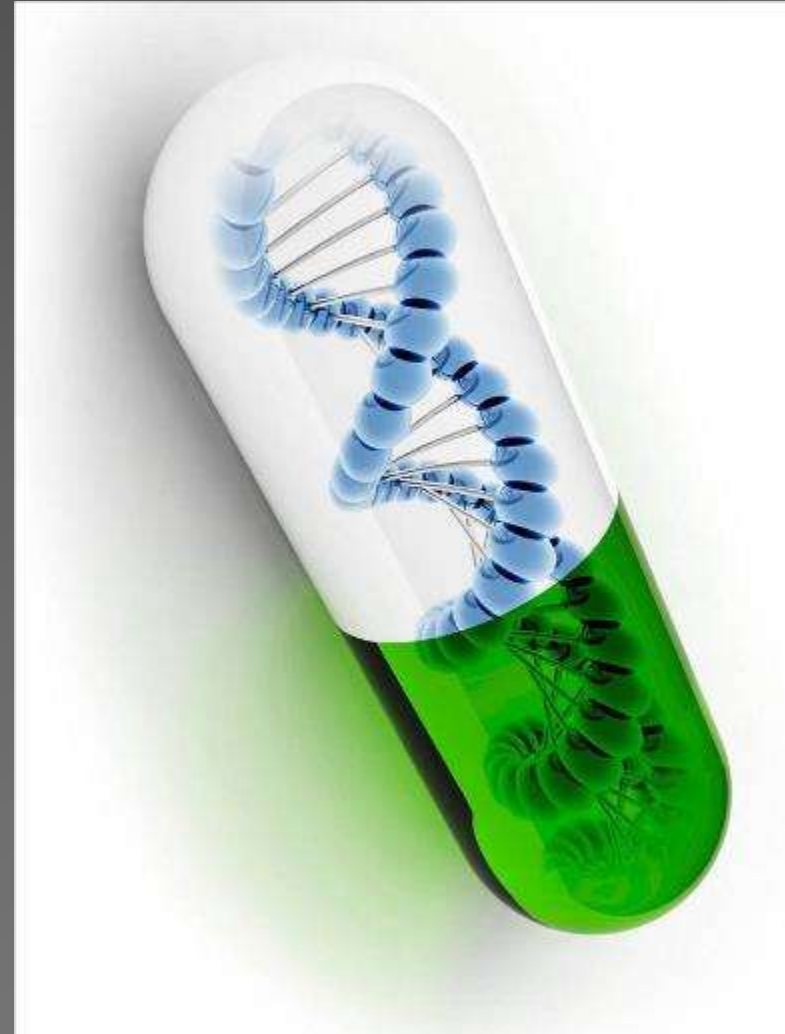
Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti, suggerisce di non utilizzare i farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina in adulti con ASD senza comorbidità di ADHD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Giustificazione

Il *Panel* non ha formulato una raccomandazione forte per l'assenza di letteratura rispetto alle PcASD senza ADHD e per la qualità delle prove che risulta molto bassa. Il bilancio rischi/benefici in PcASD senza comorbidità di ADHD è a sfavore dell'utilizzo di farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina.

KEY POINTS

- Elevata frequenza di prescrizioni off-label
- Vulnerabilità della popolazione
- Rischio di inappropriatezza prescrittiva
- **Quadro normativo**
- Misure di esito



CODICI di DEONTOLOGIA MEDICA

della storia repubblicana

- 1958 codice Frugoni
- 1978
- 1989
- 1995
- 1997 Convenzione di Oviedo (diritti umani e biomedicina)
- 1998
- 2006
- 2014
- Aggiorn. 2016 - art. 56 (pubblicità sanitaria) e art. 54 (trasparenza onorari)
- Aggiorn. 2017 - art. 76, 76-bis (medicina potenziativa/estetica)
- Aggiorn. 2020 - art. 17 (indirizzi applicativi su fine vita)



PRINCIPI DEONTOLOGICI PER LA PERSONA CON DNS

- Principio di giustizia
- Principio di beneficalità e non maleficità
- Principio dell'autodeterminazione del paziente (consenso)
- Principio di autonomia e responsabilità del medico

CONSENSO ALLA TERAPIA

- libero (libertà morale)
- personale
- consapevole
- informato

art. 13

... riconosce al medico l'autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di presidi diagnostici e terapeutici, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso.

art. 16 - Procedure diagnostiche e interventi terapeutici non proporzionati

Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita.

CONSENSO INFORMATO ALLA TERAPIA

Chi deve firmare

- minore → genitori/tutori
- adulto con compromissione → amministratore di sostegno

Cosa deve contenere

- natura off-label
- benefici attesi
- Rischi
- alternative

MONITORAGGIO E FARMACOVIGILANZA

- baseline clinica
- scale di monitoraggio
- follow-up programmato
- registrazione eventi avversi

AREE DI MAGGIOR RISCHIO MEDICO-LEGALE

- polifarmacoterapia
- uso prolungato di antipsicotici
- sedazione “contenitiva”
- prescrizioni senza rivalutazione periodica
- mancanza di documentazione

KEY POINTS

- Elevata frequenza di prescrizioni off-label
- Vulnerabilità della popolazione
- Rischio di inappropriately prescrivere
- Crescente contenzioso
- Misure di esito

La qualità di vita nella disabilità e nella salute mentale

Definizione e valutazione
per la pratica multidisciplinare

Marco O. Bertelli e Annamaria Bianco

GUIDE
DISABILITÀ



I quesiti

Valutazione delle preferenze

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

L'abitare

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

Il lavoro

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

Qualità di Vita

Negli adulti con ASD, si dovrebbe valutare la Qualità di Vita nella pratica clinica attraverso strumenti standardizzati?



Individuare gli strumenti sulla QdV generica validati nella letteratura scientifica e ad indicarne le proprietà psicometriche



Marco O. Bertelli

L'intelligenza che non AI

Dialoghi sull'intelligenza
tra un corpo e un algoritmo

Invito alla lettura di
Daniele Mencarelli

IM

Il Margine

MARCO O. BERTELLI

MD, Psychiatrist, Psychotherapist

Scientific Director

CREA (Research and Clinical Centre) of San Sebastian Foundation
Via del Sansovino, 176 - 50142 Firenze (Italy)

www.crea-sansebastiano.org

mbertelli@crea-sansebastiano.org

mbertelli.fi@gmail.com