



Behandling af autismespektrumfor- styrrelser hos børn og unge



National klinisk retningslinje



Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Island Brygge 67

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

ISBN: 978-87-7014-195-6

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning.....	9
2 - Indledning.....	11
3 - Forældremedieret intervention til forældre til børn i alderen 18 måneder – 17 år med autisme.....	12
4 - Kognitiv adfærdsterapi til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst	18
5 - Indsatser til træning i sociale færdigheder til børn i alderen 18 måneder -17 år med autisme	25
6 - Sansintegrationsterapi til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme.....	32
7 - Intervention målrettet sprogudviklingen til børn i alderen 18 måneder – 6 år med autisme med eller uden komorbiditet og med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling.....	37
8 - Melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge i alderen 2-17 år med autisme	43
9 - 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd.....	49
10 - Gluten og casein eliminationsdiæt til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme	55
11 - Neurofeedback til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme	61
12 - Baggrund.....	65
13 - Implementering.....	66
14 - Monitorering	67
15 - Opdatering og videre forskning.....	68
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	69
17 - Fokuserede spørgsmål	70
18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	79
19 - Søgebeskrivelse	81
20 - Evidensvurderinger.....	82
21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe.....	83
22 - Begreber og forkortelser	84
Referencer	87

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Forældremediert intervention til forældre til børn i alderen 18 måneder – 17 år med autisme

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde forældremediert intervention til forældre til børn og unge i alderen 18 måneder – 17 år med autisme

Den forældremedierte indsats skal være manualiseret og særligt målrettet autismspektrumforstyrrelser. Indsatsens formål skal være at klæde forældrene på med viden om og konkrete strategier til at tage hånd om barnet/den unge med autisme, således at samspillet mellem forælder/barn kan mestres og forældrene kan forbedre barnets/den unges udvikling og adaptive færdigheder. Fokus i behandlingen er områder, hvor barnet /den unge med autisme er særligt udfordret, såsom social kommunikation, interaktion, fælles opmærksomhed eller rigiditet, men det kan også være kravafvisende adfærd og irritabilitet, afhængigt af barnets/den unges udfordringer.

Indsatsen kan inddrage barnet direkte eller indirekte, men forældrene er modtagerne og forandringsagenterne i behandlingen og skal aktivt i sessionerne og hjemme imellem sessionerne træne de forskellige færdigheder indeholdt i programmet. Indsatsen skal være målrettet barnets udvikling og alder. Arbejdsgruppen vurderer, at indsatsen bør have en varighed af minimum 8 sessioner. Indsatsen kan tilbydes individuelt eller i gruppeformat.

4 - Kognitiv adfærdsterapi til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst

Stærk anbefaling

Tilbyd kognitiv adfærdsterapi til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst.

Behandlingsindikationen er barnets/den unges angst og således ikke autismspektrumforstyrrelse alene.

Den kognitive adfærdsterapi skal være særligt tilpasset en autismspektrumforstyrrelse. Behandlingen kan tilbydes både individuelt og i gruppe, da der ikke lader til at være forskel på effekten. Valget vil bero på individuel præference.

I alle de inkluderede studier havde deltagerne en IQ > 70. Det er arbejdsgruppens erfaring og vurdering, at kognitiv adfærdsterapi kan tilbydes til en bredere population med IQ < 70 eller med forstyrret sprog, men at terapien skal tilpasses og justeres til den enkelte barn/unge. Arbejdsgruppen vurderer, at behandlingen bør have en varighed af min. 8 sessioner.

5 - Indsatser til træning i sociale færdigheder til børn i alderen 18 måneder -17 år med autisme

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde indsatser til træning i sociale færdigheder til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme.

Indsatsen skal være manualiseret og skal være målrettet tilegnelse og træning af de sociale færdigheder, der er relevante for barnets/den unges udvikling på nuværende tidspunkt.

Hvorvidt barnet/den unge kan profitere af behandlingen, afhænger af barnets/den unges forudsætninger som sproglige kompetencer og kognitive profil, sammenholdt med motivation og overskud til at deltage samt belastningsgraden i øvrigt. Behandlingen kan være krævende for barnet/den unge, hvilket bør være en opmærksomhed for klinikerne. Børn /unge med minimalt sprog og mental retardering kan være særligt vanskelige at inkludere i denne intervention, og indsatsen skal således tilpasses særligt til den gruppe af børn/unge med autisme, der også har minimalt sprog og mental retardering, før det er meningsfuldt at tilbyde den.

Indsatser til træning af sociale færdigheder til børn i aldersgruppen 18 måneder til 5 år vil have et særligt fokus på de sociale færdigheder, som børn med typisk udvikling tilegner sig i denne førskoleperiode, og som børn med autisme har brug for særlig støtte til at tilegne sig. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 10 sessioner til denne aldersgruppe for at kunne vurdere om der er en effekt på øgede sociale færdigheder hos denne population.

Indsatser til træning af sociale færdigheder til børn i alderen 6 til 17 år vil have et andet fokus end hos førskolebørn, og have fokus på de sociale færdigheder, som børn med typisk udvikling tilegner sig i denne periode, og som børn med autisme har brug for særlig støtte til at tilegne sig. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 5 sessioner til denne aldersgruppe for at kunne vurdere, om der er en effekt på øgede sociale færdigheder.

Indsatsen kan tilbydes individuelt eller i gruppeformat, og kan tilbydes hjemme eller i skolesammenhæng.

6 - Sænsintegrationsterapi til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde sænsintegrationsintervention til børn og unge med autisme i alderen 18 måneder -17 år med moderate til svære sænsintegrationsforstyrrelser.

Arbejdsgruppen understreger, at anbefalingen retter sig mod den undergruppe af børn og unge med autismespektrumforstyrrelse, der også har sænsintegrationsforstyrrelser. Autismespektrumforstyrrelser alene er således ikke en indikation for igansættelse af denne behandling. Tilstedeværelse af moderate til svære sænsintegrationsforstyrrelser kan defineres som en T-score > 70 på Sensory Processing Measure, svarende til Afgjort Dysfunktion.

Interventionen skal tilpasses barnets/den unges udvikling og behov og skal foregå under vejledning af fagprofessionelle.

7 - Intervention målrettet sprogudviklingen til børn i alderen 18 måneder – 6 år med autisme med eller uden komorbiditet og med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde sprogintervention til børn i alderen 18 måneder - 6 år med autisme med forsinket eller afvigende sprogudvikling.

Ved bekymring om forsinket eller afvigende sprogudvikling kan der indhentes sprogvurdering til det pågældende barns aldersgruppe fra de sprogvurderingsværktøjer, som Børne- og Undervisningsministeriet stiller til rådighed for kommunerne. Sprogvurderingen sker i samarbejde med dagtilbud eller skole (<https://emu.dk/dagtilbud/sprogvurdering>).

En sprogindsats er i denne sammenhæng en intervention, der har til formål at forebygge eller behandle sproglig forsinkelse eller deficit og/eller fremme barnets ekspressive sprog og/eller sprogforståelse. Indsatsen skal være foretaget af en fagprofessionel, enten leveret direkte til barnet selv eller til forældrene, der implementerer indsatsen hjemme. I størstedelen af de inkluderede studier var indsatsen helt eller delvist forældrebaseret. Sproginterventionen bør have en varighed af minimum 10 sessioner, og skal målrettes barnets sproglige kompetencer og udvikling.

8 - Melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge i alderen 2-17 år med autisme

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelser i alderen 2-17 år med søvnforstyrrelser, hvor søvnhygieniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før igangssættelse af melatoninbehandling er beskrevet i baggrundsafsnittet.

De søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver melatonin.

Melatoninbehandling skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet 2019).

Melatonin indtages 0,5-1 time inden sengetid. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten, og overveje seponering, hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt.

9 - 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd

Svag anbefaling Mod

Anvend kun efter nøje overvejelse 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd, da der er væsentlige bivirkninger forbundet med behandlingen.

Førstevalget til behandling af irritabilitet, aggression og udadreagerende adfærd hos børn og unge med autisme er nonfarmakologiske pædagogiske og psykologiske tiltag. Såfremt dette er afprøvet uden tilstrækkelig effekt, kan 2. generations antipsykotika dog overvejes. Indikationen for igangsættelsen af denne behandling er svær irritabilitet og aggression, der hæmmer barnets/den unges trivsel og udvikling i øvrigt. Arbejdsgruppen understreger, at autisme alene således ikke er en indikation for behandling med antipsykotika.

Behandling med 2. generations antipsykotika skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Behandlingen skal være kortvarig (< 3 mdr.), og en behandlingsplan inklusiv kontrolopfølgninger for effekt og monitorering af bivirkninger samt plan for seponering skal foreligge ved behandlingsopstart.

10 - Gluten og casein eliminationsdiæt til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme

Stærk anbefaling Mod

Anvend ikke gluten- og caseineliminationsdiæt til børn og unge med autisme i aldersgruppen 3-17 år som via diagnostisk anamnese, generel klinisk undersøgelse, samt allergitestning ikke har indikationen cøliaki og/eller intolerance for mælkeprotein (casein).

Behandlingen lader ikke til at have effekt på kernesymptomer eller funktionsniveau, og kan være indgribende for både barnet/den unge selv samt familien.

Arbejdsgruppen understreger, at autisme alene ikke er en indikation for kostændringer. Børn og unge med autisme anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd.

11 - Neurofeedback til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme

Stærk anbefaling Mod

Tilbyd ikke neurofeedback til børn og unge med autisme i aldersgruppen 3-17 år

De inkluderede studier viser ingen effekt på funktionsniveau, autisemekernesymptomer eller eksekutive funktioner. Det er usikkert, hvad skadevirkningerne af interventionen er, og behandlingen er krævende for børnene/de unge og deres forældre.

12 - Baggrund

13 - Implementering

14 - Monitorering

15 - Opdatering og videre forskning

16 - Beskrivelse af anvendt metode

17 - Fokuserede spørgsmål

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

19 - Søgebeskrivelse

20 - Evidensvurderinger

21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe

22 - Begreber og forkortelser

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an

introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2 - Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Målet med denne retningslinje er at sikre en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge op til det fyldte 18. år gennem en række anbefalinger til sundhedsprofessionelle.

Afgrænsning af patientgruppe

Denne retningslinje retter sig mod børn og unge op til 18 år med autismespektrumforstyrrelser. Autismespektrumforstyrrelser defineres i denne sammenhæng som ICD-10 diagnosekategorierne i F84, undtagen F84.2, F84.3 og F84.4. Den overvejende del af den internationale forskning tager udgangspunkt i det amerikanske diagnosesystem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), enten den tidligere version DSM IV eller DSM 5. Da denne retningslinje inkluderer internationalt publiceret forskning vil der være tale om en overvægt af studier med anvendelse af DSM-kategorien Autism Spectrum Disorder. Når der i det følgende nævnes autismespektrumforstyrrelser vil der være tale om en samlebetegnelse af både DSM og ICD-10.

Afgrænsning af effektmål

I retningslinjen er der på outcomemål til vurdering af effekten sondret mellem forældrebedømt og kliniker/observatørbedømt (fremover benævnt klinikerbedømt). I afgrænsningen af hvilke mål der er forældrebedømte er der fra arbejdsgruppen defineret, at der er tale om et forældrebedømt outcome når forældrene er respondenter til informationen, uanset om der er tale om en forældreudfyldt rating scale som eksempelvis Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC (Rimland et al., 1999) eller et standardiseret klinisk interviewmål som Vineland Adaptive Behaviour Scale, VABS (Sparrow et al, 1984). Tilsvarende er et mål klinikerbedømt, når en kliniker eller en uafhængig observatør har indhentet information om barnet/den unge, som set ved Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) (Lord et al., 1989).

I flere fokuserede spørgsmål er adfærdsvanskeligheder inkluderet som et outcomemål. Adfærdsvanskeligheder defineres i denne sammenhæng som adfærd, der er irriterende, trodsig, udadreagerende, kravafvisende, regelbrydende og evt. aggressiv. Adfærden forstås i denne sammenhæng som et udtryk for barnets/den unges dysregulering, som kan være en følge af belastning af barnet/den unge over tid, og som ikke har kunnet kompenseres af hverken barnet /den unge selv eller af omgivelserne. Der er derfor ikke tale om adfærdsforstyrrelser som en komorbid separat diagnose, men som et udtryk for en type af adfærd, der hyppigt ses hos barnet/den unge med autisme som et tegn på stress og/eller overbelastning.

Målgruppe/brugere

Denne nationale kliniske retningslinje skal tjene som støtte for sundhedsprofessionelle, der er involveret i behandling af børn og unge med autismespektrumforstyrrelser. Den kan desuden tjene til information for andre involverede parter. Patienter og deres familier kan bruge retningslinjen, når de i samråd med den behandlingsansvarlige sundhedsprofessionelle træffer beslutning om en given udredning og behandling.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen i forhold til behandling af børn og unge med autismespektrumforstyrrelser.

Patientperspektivet

I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret ved Landsforeningen Autisme, der har indgået i arbejdsgruppen. Herudover har SIND deltaget i referencegruppen. Øvrige aktører har haft mulighed for at afgive hørings svar til udkastet til den færdige retningslinje.

Se medlemmerne af reference- og arbejdsgruppe i afsnittet "Arbejdsgruppe og referencegruppe".

3 - Forældremedieret intervention til forældre til børn i alderen 18 måneder – 17 år med autisme

Arbejdsgruppens erfaringer er, at forældre til børn med autisme ofte efterspørger redskaber og strategier til at håndtere deres børns vanskeligheder, herunder både kernesymptomer såvel som adfærdsvanskeligheder, aggression og følelsesmæssig dysregulering. Forældremedierede indsatser er interventioner, hvor forældre igennem et terapeutisk forløb lærer at forstå deres børns vanskeligheder samt undervises i konkrete, handlingsanvisende redskaber som fx visualisering og reinforcement af adfærd til at hjælpe barnet til bedre trivsel og sekundært til at reducere stress hos forældre. Indsatsen kan starte ved 18 måneder, hvor børn tidligst kan diagnosticeres med autismespektrumforstyrrelse.

Forældremedieret intervention er ikke en del af standardbehandling til børn med autisme, og det er usikkert om indsatsen skal tilbydes.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde forældremedieret intervention til forældre til børn og unge i alderen 18 måneder – 17 år med autisme

Den forældremedierede indsats skal være manualiseret og særligt målrettet autismespektrumforstyrrelser. Indsatsens formål skal være at klæde forældrene på med viden om og konkrete strategier til at tage hånd om barnet/den unge med autisme, således at samspillet mellem forælder/barn kan mestres og forældrene kan forbedre barnets/den unges udvikling og adaptive færdigheder. Fokus i behandlingen er områder, hvor barnet /den unge med autisme er særligt udfordret, såsom social kommunikation, interaktion, fælles opmærksomhed eller rigiditet, men det kan også være kravafvisende adfærd og irritabilitet, afhængigt af barnets/den unges udfordringer.

Indsatsen kan inddrage barnet direkte eller indirekte, men forældrene er modtagerne og forandringsagenterne i behandlingen og skal aktivt i sessionerne og hjemme imellem sessionerne træne de forskellige færdigheder indeholdt i programmet. Indsatsen skal være målrettet barnets udvikling og alder. Arbejdsgruppen vurderer, at indsatsen bør have en varighed af minimum 8 sessioner. Indsatsen kan tilbydes individuelt eller i gruppeformat.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Forældremedieret intervention øger muligvis forældrebedømt funktionsniveau i nogen grad, og der ses også en gavnlig effekt på reduceret forælderreporteret adfærdsvanskelighed. Det er usikkert, om forældremedieret intervention øger klinikerbedømt funktionsniveau. Der lader ikke til at være væsentlig effekt af interventionen på hverken forældre- eller klinikerbedømte autisemekernesymptomer på kort sigt.

Da kun få studier rapporterede skadevirkninger, er der usikkerhed om forældremedieret intervention øger antallet af skadevirkninger. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke er væsentlige skadevirkninger forbundet med interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Der var meget lav tiltro til evidensen på det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau, på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn og brede konfidensintervaller.

For det kritiske outcome forælderreporteret funktionsniveau var der lav tiltro til evidensen på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn. Effekten på forældrebedømt funktionsniveau er altså usikker.

For de vigtige outcomes var kvaliteten moderat til lav, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn og brede konfidensintervaller og inkonsistente resultater med uforklarlig varians.

Samlet set var kvaliteten af evidensen meget lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste forældre, der har et barn med autisme, vil have præference for at deltage i et forældremedieret behandlingsforløb. Det, at have et barn med autismespektrumforstyrrelser, er en yderst krævende opgave, og de fleste forældre, hvis barn modtager en autismespektrumdiagnose, efterspørger psykoedukation og konkrete, håndgribelige redskaber og strategier der kan støtte dem i at håndtere barnets vanskeligheder på en måde, der tilgodeser barnets behov og udvikling. Det er arbejdsgruppens vurdering, at en forældremedieret indsats ofte indeholder netop sådanne elementer, hvilket kan være en støtte i hverdagen for både forældre og børn. Der kan dog være nogle familier, der har mindre overskud og motivation til indsatsen.

Andre overvejelser

Eksempler på programmer der kan tilbydes til forældre til de yngre børn som en tidlig og forebyggende indsats er Pre-school Autism Communication Therapy (PACT; Green, 2010) eller Early Start Denver Model (ESDM; Dawson, 2010). For de større børn kan der overvejes Compass (Kuravackel, 2018) eller Stepping Stones Tripple-P. (Wittingham 2009).

Det er vigtigt, at der under tilbud om forældremedieret indsats tages hensyn til familierne i forhold til tidspunkt på dagen samt afstand til behandlingen, så det ikke presser forældrene yderligere i forhold at kunne passe deres arbejde. Der kan med fordel overvejes børnepasning, så begge forældre kan deltage og dermed øge sandsynligheden for, at de tillærte færdigheder kan implementeres og omsættes hjemme. Forældremedieret indsats kan både leveres i gruppe eller individuelt. Det er vigtigt, at indsatsen ledes af fagprofessionelle med relevant uddannelse.

Rationale

Arbejdsgruppen har i sin formulering af anbefalingen lagt vægt på effekten af interventionen på bedret forælderreporteret funktionsniveau og på reducerede adfærdsvanskeligheder, sammenholdt med de stærke patientpræferencer hos forældrene for at modtage en intervention der kan støtte dem i at forstå og håndtere deres barns gennemgribende vanskeligheder. Det er usikkert, om forældremedieret intervention øger antallet af skadevirkninger, da disse kun blev rapporteret i 2 ud af 27 studier, men arbejdsgruppen vurderer, at skadevirkningerne er få og ikke alvorlige.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Forældre til børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-17 år med autismespektrumforstyrrelse med og uden komorbide forstyrrelser.

Intervention: Interventionen skal være rettet mod forældrene og skal bestå af manualiserede interventioner til forældre med børn med autisme der er individuelt tilrettet det enkelte barn. Kan være individuelt eller gruppebaseret. Må gerne indeholde psykoedukative elementer, men skal adskille sig fra undervisning i psykoedukation ved at have aktive, handlingsanvisende elementer der arbejdes med i et kontinuert forløb. Interventionen skal have en varighed af minimum 8 sessioner uanset længden af sessionerne.

Sammenligning: Ingen forældremedieret behandling (fx indirekte belyst ved venteliste, vanlig behandling)

Sammenfatning

Litteratur:

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 5 systematiske reviews af moderat til høj kvalitet (Oono, 2017 (AMSTAR score 11 svarende til høj kvalitet), Nevill, 2018 (AMSTAR score 7 svarende til moderat kvalitet), Tarver, 2019 (AMSTAR score 7 svarende til moderat kvalitet), Althoff, 2019 (AMSTAR score 5 svarende til moderat kvalitet), Postorino, 2013 (AMSTAR score 7 svarende til moderat kvalitet)), hvorfra der blev anvendt 21 randomiserede forsøg (Aldred, 2004; Aman, 2009, Bearss, 2015, Carter 2011, Dawson, 2010, Drew, 2002, Ginn, 2017, Green 2010, Hardan, 2015, Iadarola, 2017, Jocelyn, 1998, Kasari, 2010, Kuravackel, 2018, Lecavalier, 2017, Pajareya, 2011, Reitzel, 2013, Siller 2013, Solomon, 2008, Solomon, 2014, Tongue, 2014, Wittingham, 2009, Wong, 2010). Herfra blev suppleret med 6 randomiserede forsøg (Barrett, 2020, Brian, 2017, Gengoux, 2019, Valeri, 2019, Vernon, 2019, Williams, 2020) fra en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 27 randomiserede forsøg (ref). Flow charts findes her [Indsæt link].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede 30 studier var randomiserede kontrollerede forsøg. Interventionerne bestod af forældremedierede indsatser, der varierede i indhold og omfang (henvisning til tabel over studier). Fælles for alle indsatser var, at forældrene var de direkte modtagere af interventionen, med henblik på at implementere og træne tilegnede færdigheder i samspil med barnet derhjemme. I de fleste studier var interventionen målrettet specifikke områder af autismespektrumforstyrrelsen (for eksempel fælles opmærksomhed, social-kommunikative færdigheder), mens indsatsen i fem studier (Bearss, 2015, Amann, 2009, Iadarola, 2017, Solomon, 2008 og Wittingham, 2009) især var fokus på at øge forældre-barn samarbejde og nedbringe adfærdsvanskeligheder og kravafvisende adfærd. I alt deltog forældre til 1671 børn/unge i studierne, og børnene/de unge var fra 16 mdr-17 år gamle. Sammenligningsgrupperne var i 9 af studierne venteliste eller anden passiv kontrol, i 9 af studierne var det vanlig behandling og i de resterende 8 studier en aktiv kontrol i form af et undervisende kursus af mindre omfang, psykoedukation, placebo-forældreindsats, og i et tilfælde, antipsykotika (risperidon) alene (Aman, 2009). Fire af studierne (Barret, 2020, Kasari, 2010, Siller, 2013 og Schertz 2018) opgav enten ikke data som var prædefinerede som kritiske eller vigtige i nærværende sammenhæng, eller havde ikke rapporteret data på en måde der tillod at de kunne indgå i metaanalyserne.

For de kritiske outcomes kliniker-og forælderbedømt funktionsniveau var den samlede kvaliteten af evidensen hhv. meget lav og lav. Der sås en usikker effekt på det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau, med meget lav tiltro til evidensen grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt meget alvorligt upræcist effekttestimat på grund af få deltagende børn og brede konfidensintervaller. Kun 2 ud af 27 studier havde inkluderet dette for arbejdsgruppen prædefinerede kritiske outcome, og det er derfor dårligt belyst i denne NKR.

Der sås en klinisk relevant effekt i nogen grad (SMD = 0.34 [95% CI: 0.09, 0.59], svarende til en mean difference på Vineland på 3.5 [95% CI: 0.92, 6.02] beregnet ud fra kontrolgruppens final SD i Vermon 2019) på det kritiske outcome forælderreporteret funktionsniveau, men med lav tiltro til evidensen på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt alvorligt upræcist effekttestimat da nedre del af konfidensintervallet ikke udelukker ingen effekt. Effekten på forældrebedømt funktionsniveau er altså usikker.

Samlet set var tiltroen til effektestimaterne på de kritiske outcomes meget lavt.

For de vigtige outcomes var kvaliteten af evidensen samlet set moderat til meget lav. For det vigtige outcome skadevirkninger var der ingen forskel i forekomsten mellem de to grupper, men meget lav tiltro til estimatet på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt meget alvorligt upræcist effekttestimat på grund af få deltagende børn og brede konfidensintervaller. Kun to studier ud af 30 havde rapporteret skadevirkninger. Det er altså usikkert, hvorvidt der er skadevirkninger forbundet med indsatsen.

For det vigtige outcome klinikerbedømte kernesymptomer var der nogen klinisk relevant effekt (SMD= 0.35) favoriserende forældreindsatser, med lav tiltro til evidensen på grund af alvorlig risiko for bias fordi der var problemer med utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding samt upræcist effekttestimat på grund af brede konfidensintervaller. For det vigtige outcome forældrebedømte kernesymptomer var der ingen væsentlig effekt, men med meget lav tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding samt for meget alvorligt upræcist effekttestimat da der var uforklarlig variation i resultaterne, retningen imellem de inkluderede studie var ikke konsistent og fordi konfidensintervallerne i de inkluderede studier ikke overlappede.

For det vigtige outcome forælderreporteret adfærdsvanskeligheder var der en væsentlig klinisk relevant effekt (SMD= 0.55), og moderat tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias fordi der var problemer med utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding. For det vigtige outcome forældretrivsel sås der en lille, ikke klinisk relevant effekt på reduceret forældrestress, men med lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding samt for alvorligt upræcist effekttestimat på grund af brede konfidensintervaller. Der var ingen studier, der opgav de vigtige outcomes angst, forælderbedømt funktionsniveau efter min 6 måneder, samt forældrebedømt livskvalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimatene (at de afspejler den)	Sammendrag
		Ingen forældremedieret behandling	Forældremedieret intervention til forældre		

				sande effekt i populationen)		
	0					
Skadevirkninger (Adverse events) 6 Vigtig	Baseret på data fra 98 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger-24 mdr	0 per 1.000	0 per 1.000	Forskæl: 0 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre - 50 mere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Vi er usikre på, om forældremedieret intervention øger antallet af skadevirkninger
Forældrebedømt funktionsniveau (Parent rated functioning) Minimum 8 uger 9 Kritisk	Højere bedre Baseret på data fra: 301 patienter i 8 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 16 uger-24 mdr.			Forskæl: SMD 0.34 højere (CI 95% 0.09 højere - 0.59 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Forældremedieret intervention øger muligvis forældrebedømt funktionsniveau i nogen grad. Den afrapporterede SMD svarer til en MD på 3.5 [0.92, 6.02] på Vineland skala.
Klinikerbedømt funktionsniveau (clinician rated functioning) Minimum 8 uger 9 Kritisk	Målt med: CGI-severity Skala: 1-7 Lavere bedre Baseret på data fra: 90 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger-12 mdr.	5.4 (gennemsnit)	5.08 (gennemsnit)	Forskæl: MD 0.32 lavere (CI 95% 0.03 lavere - 0.61 lavere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Vi er usikre på, om forældremedieret intervention øger klinikerbedømt funktionsniveau.
Forældrebedømte autisme kernesymptomer (parent rated autism core symptoms) Minimum 8 uger 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 371 patienter i 7 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8-24 uger			Forskæl: SMD 0.06 lavere (CI 95% 0.18 lavere - 0.3 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Forældremedieret intervention påvirker muligvis ikke forældrebedømte autisme kernesymptomer i betydelig grad
Klinikerbedømte autisme kernesymptomer (clinician rated autism core symptoms) Minimum 8 uger 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 378 patienter i 9 studier. ⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger-24 mdr.			Forskæl: SMD 0.35 lavere (CI 95% 0.71 lavere - 0.02 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Forældremedieret intervention nedsætter muligvis klinikerbedømte autisme kernesymptomer i nogen grad
Forældrerapporterede					Moderat	Forældremedieret

<p>adfærdsvanskeligheder (parent rated conduct problems) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 711 patienter i 9 studier.¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger- 6 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.55 lavere (CI 95% 0.74 lavere - 0.36 lavere)</p>	<p>på grund af alvorlig risiko for bias¹²</p>	<p>intervention medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af forældrerapporterede adfærdsvanskeligheder</p>
<p>Forældretrivsel (Parental wellbeing) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 699 patienter i 12 studier.¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger-12 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.16 lavere (CI 95% 0.32 lavere - 0.01 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁴</p>	<p>Forældremedieret intervention påvirker muligvis ikke forældretrivsel i betydelig grad</p>
<p>Angst (Anxiety) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering at det er usikkert om forældremedieret intervention vil forbedre graden af angst</p>
<p>Forældrebedømt funktionsniveau (Parent rated functioning) 6 mdr follow up</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at effekten af forældremedieret intervention på forældrebedømt funktionsniveau muligvis vil være bibeholdt i nogen grad ved 6 mdr. follow up.</p>
<p>Forældrebedømt livskvalitet (parent rated quality of life) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at forældremedieret intervention sandsynligvis forbedre forældrebedømt livskvalitet i nogen grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Hardan 2015, Dawson 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra to studier ud af 27 .
3. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Vernon 2019, Tonge 2014, Reitzel 2013, Dawson 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater:**

Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig. Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.

5. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Aldred 2004, Brian 2017, Hardan 2015, Gengoux 2019.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkeligt skjult randomisering.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig. Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.

7. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Jocelyn 1998, Pajareya 2011, Gengoux 2019, Ginn 2017, Tonge 2014, Solomon 2014, Hardan 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater, Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier, Konfidensintervallerne i de inkluderede studier overlapper ikke. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

9. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Dawson 2010, Drew 2002, Brian 2017, Green 2010, Jocelyn 1998, Vernon 2019, Aldred 2004, Valeri 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

11. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ginn 2017, Kuravackel 2018, Whittingham 2009, Iadarola 2018, Valeri 2019, Aman 2009, Bearss 2015, Williams 2020, Solomon 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.**

13. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Ginn 2017, Kuravackel 2018, Solomon 2014, Drew 2002, Valeri 2019, Iadarola 2018, Jocelyn 1998, Lecavalier 2018, Brian 2017, Williams 2020, Whittingham 2009, Reitzel 2013.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

4 - Kognitiv adfærdsterapi til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst

Børn og unge med autisme er i særlig risiko for at udvikle angst, og forældre og unge med autisme efterspørger interventioner målrettet behandling af angst samt støtte til at håndtere uensigtsmæssige tankemønstre, rumination mv. Kognitiv adfærdsterapi er fundet effektivt til behandling af angst hos børn og unge med angst som primær diagnose (National klinisk retningslinje for behandling af angst hos børn og unge, Sundhedsstyrelsen 2016), men effekten af behandlingen til børn og unge med primær diagnosen autismespektrumforstyrrelser er usikker.

Kognitiv adfærdsterapi er ikke et standardbehandlingstilbud til børn og unge med autisme og angst i dansk behandlingssammenhæng, og det er usikkert om indsatsen skal tilbydes.

Stærk anbefaling

Tilbyd kognitiv adfærdsterapi til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst.

Behandlingsindikationen er barnets/den unges angst og således ikke autismespektrumforstyrrelse alene.

Den kognitive adfærdsterapi skal være særligt tilpasset en autismespektrumforstyrrelse. Behandlingen kan tilbydes både individuelt og i gruppe, da der ikke lader til at være forskel på effekten. Valget vil bero på individuel præference.

I alle de inkluderede studier havde deltagerne en IQ > 70. Det er arbejdsgruppens erfaring og vurdering, at kognitiv adfærdsterapi kan tilbydes til en bredere population med IQ < 70 eller med forstyrret sprog, men at terapien skal tilpasses og justeres til den enkelte barn/unge. Arbejdsgruppen vurderer, at behandlingen bør have en varighed af min. 8 sessioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses en væsentlig og robust effekt på reduceret angst, både klinikerbedømt på symptom-mål og ved remission af primær angstdiagnose efter endt behandling, med høj tiltro til estimatet. Der ses ligeledes effekt på forældreberetnet angst. Der ses også en klar klinisk relevant effekt på funktionsniveau. Tilsvarende var der en klar klinisk relevant effekt på reducerede forældrebedømte adfærdsvanskeligheder.

Forekomsten af skadevirkninger er usikker, da kun ét studie ud af 14 havde rapporteret dette. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke er nogle væsentlige skadevirkninger af behandlingen, når den udføres af en fagprofessionel med viden om kognitiv adfærdsterapi til netop en autismepopulation.

Kvaliteten af evidensen

Høj

Arbejdsgruppen havde ved formuleringen af det fokuserede spørgsmål ikke prædefineret respondent og mål for angst, som var det kritiske outcome. De kritiske outcomes blev i nærværende sammenhæng derfor alle mål for angst efter endt behandling.

Samlet set var kvaliteten af evidensen for de fire outcomes på angst høj for de klinikerbedømte (remission af primær angst diagnose og klinikerbedømt angst) og lav for forældrebedømt angst på SCAS-P, på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias, da forældrene ikke var blindede for hverken behandlingsstatus eller for at kunne bedømme effekten samt for upræcist effektestimater i form af brede konfidensintervaller. Arbejdsgruppen vurderer, at remission af primær angstdiagnose er det mest valide mål for angst. For de vigtige outcomes var kvaliteten af evidensen høj til meget lav, da der i nogle tilfælde måtte nedgraderes for risiko for bias ved manglende blinding, upræcise effektestimater i form af få studier og for de to follow-up outcomes, manglende overførbare på grund af utilstrækkelig tidsramme (6 uger i studierne vs 6 måneder som var det oprindelige ønske for arbejdsgruppen).

Samlet set var kvaliteten af evidensen høj.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste vil tage imod behandlingen. For nogle børn/unge kan der være manglende motivation til at gennemgå et forløb, hvis det ikke umiddelbart virker meningsfuldt, fx på grund af manglende indsigt i egen

funktionsnedsættelse ved undgåelsesadfærd og social tilbagetrækning. Afklaring og arbejde med motivation er en del af behandlingsopgaven for klinikerne.

Andre overvejelser

Eksempler på programmer der kan tilbydes er Cool Kids ASF (Kilburn, 2020) eller BIACA (Wood, 2019). Det bør overvejes at starte behandlingen op i en stabil periode af barnets/den unges liv, og f.eks. ikke samtidigt med skolestart eller ændrede livsbegivenheder.

I forhold til angstbehandling er en del af det terapeutiske forløb at eksponere angsten og triggerne af angsten, hvorved det forventes at angstniveauet stiger. Dette sker som en målrettet og struktureret del af et kognitiv adfærdsterapeutisk forløb, men kan opleves ubehageligt. Ubehaget opvejes af den følgende mestring i at kunne håndtere situationen og angsten, hvilket reducerer undgåelsesadfærden og på sigt reducerer angsten og øger funktionsniveauet. Klinikerne skal være særligt uddannet i kognitiv adfærdsterapi til en autismepopulation og vide, hvornår barnets/den unges tærskel for angst er overtrådt og dermed hvornår behandlingen bør stoppe.

Rationale

Der er i formuleringen lagt vægt på den robuste effekt på angstsymptomer og reduktion i angstdiagnoser efter endt behandling samt på det bedre funktionsniveau og de reducerede adfærdsvanskeligheder. Det er usikkert hvad forekomsten af skadevirkninger er, da kun et enkelt studie rapporterede det, men det er arbejdsgruppens vurdering at de er få og ikke alvorlige. Langt de fleste forældre og størstedelen af børnene/de unge forventes at ville modtage behandlingen, mens det for enkelte barn/unge vil være svært at finde motivation og overskud til.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-17 år med autismespektrumforstyrrelse og komorbid angst
- Intervention:** Kognitiv adfærdsterapi (KAT) i gruppe eller individuelt format, målrettet børn med autismespektrumforstyrrelser. Interventionen skal have en varighed af minimum 8 sessioner uanset varigheden pr session.
- Sammenligning:** Ingen kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur:

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 2 systematiske reviews af moderat til lav kvalitet (Delli, 2018, Perihan, 2019), som blev anvendt til at finde referencer på 10 randomiserede forsøg (Chalfant, 2017, Fuji, 2013, McConachie, 2014, McNallyKeehn, 2013, Reaven, 2012, Sofronoff, 2005)). Herfra blev suppleret med 4 randomiserede forsøg (Kilburn, 2020, Conaughton, 2017, Luxford, 2017, Wood, 2019) fra en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 14 randomiserede forsøg. Flow charts findes her [Indsæt link].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede 14 studier var randomiserede kontrollerede forsøg. Interventionerne bestod af kognitiv adfærdsterapi, hvoraf 1 studie var internetbehandling med en tilknyttet assisterende terapeut (Coughnaton, 2017), og de resterende behandlinger var face to face behandling. Et studie var undersøgte kognitiv adfærdsterapi i leveret i en skole-sammenhæng (Luxford, 2017), og de resterende var leveret enten til børnene/de unge alene eller i kombination med forældrene. I 5 studier leveredes kognitiv adfærdsterapi i gruppe, i syv af studierne var terapien individuelt baseret og i et studie var det kombineret. Længden i de inkluderede studier var 6-32 sessioner, og størstedelen af studierne indbefattede 12-16 sessioner. I alt deltog 605 børn/unge i studierne, og børnene/de unge var fra 7-16 år gamle. Ud af de 14 studier var et inklusionskriterie i 11 af studierne, at barnet/den unge havde en IQ \geq 70, i de sidste tre var de inkluderede populationer såkaldt højt fungerende børn med autisme eller den ældre betegnelse Aspergers. Angstdiagnoser i de inkluderede populationer kunne være alle former for angst, men studierne ekskluderedes hvis de deltagende børn havde OCD som primær komorbid diagnose til autismespektrumforstyrrelsen. Sammenligningsgrupperne var i 9 af studierne venteliste og i 5 af studierne var det vanlig behandling.

Der er udtrukket data på både klinikerbedømt angst, forældrebedømt angst og remission af primær angstdiagnose både efter endt behandling ved minimum 8 uger og ved follow-up (opfølgning efter endt behandling). For det kritiske outcome remission af primær angstdiagnose efter endt behandling sås der en klar klinisk relevant effekt favoriserende kognitiv adfærdsterapi, med høj tiltro til estimatet. For det kritiske outcome klinikerbedømt angst sås der ligeledes en klar klinisk relevant effekt (SMD på 1.22 svarende til en mean difference på 1.89 [95% CI: 1.16, 2.62] på CSR skala beregnet ud fra kontrolgruppens final SD i Storch 2013, og bekræftet i sensitivitetsanalysen, hvor der kun indgår de 6 studier der har målt klinikerbedømt angst med CSR (MD -1.87 [95% CI: -2.26, -1.47])), også her med høj tiltro til estimatet). For det kritiske outcome forældrebedømt angst målt med SCAS-P sås der en klinisk relevant effekt i væsentlig grad i form af en gennemsnitlig forskel på 9.62 lavere i interventionsgruppen overfor kontrolgruppen, men med lav tiltro til estimatet på grund af nedgradering for alvorlig risiko for bias da forældrene ikke var blindede for hverken behandlingsstatus eller for at kunne bedømme effekten samt for upræcist effektestimater i form af brede konfidensintervaller. Forskellen i tiltro til estimatet mellem kliniker- og forældrebedømte outcomes skyldes, at klinikerne der bedømte angstsymptomer og angstdiagnoser efter endt behandling var blindede i forhold til behandlingsstatus for den enkelte barn/unge, mens forældre og terapeuter ikke er mulige at blinde i denne type studier.

I en sensitivitetsanalyse af de kritiske outcome remission af primær angstdiagnose, blev det undersøgt om der var forskel på effekten af kognitiv adfærdsterapi, når det blev tilbudt i hhv. grupper eller individuelt. Der ser ikke umiddelbart ud til at være forskel mellem subgrupperne (test for subgruppeforskelle $p=0.84$).

Opsummerende er kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome høj. Der er i denne vurdering lagt vægt på det kritiske outcome remission af primær angstdiagnose og klinikerbedømt angst.

For det vigtige outcome remission af primær angstdiagnose ved follow-up efter endt behandling sås der en væsentlig klinisk relevant effekt for kognitiv adfærdsterapi, men med lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorligt upræcist effektestimater da der var få deltagere og brede konfidensintervaller, samt for manglende overførbare på grund af for kort tidsramme (6 uger i studierne vs 6 mdr. som var det ønskede mål i protokollen for nærværende fokuserede spørgsmål). For den forælderreporterede angst ved follow-up var der en væsentlig klinisk relevant effekt (14.89 lavere i gennemsnit på SCAS-P i interventionsgruppen, sammenholdt med kontrolgruppen), men med lav tiltro til evidensen da der måtte nedgraderes alvorlig risiko for bias da forældrene ikke var blindede for hverken behandlingsstatus eller for at kunne bedømme effekten samt for manglende overførbare på grund af for kort tidsramme for follow-up (6 uger i studierne vs 6 mdr.).

For det vigtige outcome klinikerbedømt funktionsniveau sås der en klar klinisk relevant effekt, både målt som antallet af deltagere der forbedrede sig med 1 eller 2 på CGI (much eller very much improved) eller målt som SMD på 1.33. For begge outcomes var der høj tiltro til estimatet. For forældrebedømt funktionsniveau sås der en klinisk relevant effekt i nogen grad, med moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for risiko for bias ved manglende blinding af forældrene. For det vigtige outcome skadevirkninger sås der intet sikkert estimat, da kun et studie rapporterede skadevirkninger (hændelse med lærer der havde taget fysisk fat i en deltager af studiet), hvilket arbejdsgruppen ikke vurderer relaterer sig til interventionen. Fordi skadevirkninger var underreporteret og der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding og selektiv rapportering af outcome samt for alvorligt upræcist effektestimater, da kun et ud af 14 studier havde rapporteret skadevirkninger, er der meget lav tiltro til estimatet og forekomsten af skadevirkninger er usikker. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke er nogle væsentlige skadevirkninger af behandlingen, når den udføres af en fagprofessionel med viden om kognitiv adfærdsterapi til netop en autismepopulation.

For det vigtige outcome forælderreporteret adfærdsvanskeligheder sås en klar klinisk relevant effekt af kognitiv adfærdsterapi, med moderat tiltro til estimatet på grund af manglende blinding. Der var ingen studier, der rapporterede sociale færdigheder, livskvalitet, forældretrivsel eller depression.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Ingen KAT KAT	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

<p>Remission af primær angst diagnose (remission of primary anxiety diagnosis) Minimum 8 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 4.04 (CI 95% 2.21 - 7.41) Baseret på data fra 340 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-32 uger</p>	<p>81 per 1.000</p> <p>327 per 1.000</p> <p>Forskel: 246 mere per 1.000 (CI 95% 98 mere - 519 mere)</p>	<p>Høj</p> <p>Kognitiv adfærdsterapi øger antallet af personer med remission af primær angst diagnose væsentligt</p>
<p>Remission af primær angst diagnose ved follow up (remission of primary anxiety diagnosis at follow-up) Min. 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 5.15 (CI 95% 0.5 - 53.56) Baseret på data fra 61 patienter i 2 studier. ² (Randomiserede studier) Opfølgningstid 2-3 måneder</p>	<p>138 per 1.000</p> <p>711 per 1.000</p> <p>Forskel: 573 mere per 1.000 (CI 95% 69 færre - 7,253 mere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarehed ³</p> <p>Kognitiv adfærdsterapi øger muligvis frekvensen af remission af primær angst diagnose ved follow up i nogen grad</p>
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau, målt som antal med CGI-improvement 1 eller 2 (much eller very much improved) (Clinician rated functioning) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 4.47 (CI 95% 2.55 - 7.81) Baseret på data fra 232 patienter i 5 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-16 uger</p>	<p>118 per 1.000</p> <p>527 per 1.000</p> <p>Forskel: 409 mere per 1.000 (CI 95% 183 mere - 804 mere)</p>	<p>Høj</p> <p>Kognitiv adfærdsterapi forbedrer klinikerbedømt funktionsniveau, målt som antal med cgi-improvement 1 eller 2 (much eller very much improved) væsentligt</p>
<p>Antal personer med skadevirkninger (number of persons with adverse events) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.04 - 19.68) Baseret på data fra 90 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 16</p>	<p>0 per 1.000</p> <p>0 per 1.000</p> <p>Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶</p> <p>Det er usikkert på, om kognitiv adfærdsterapi øger frekvensen af skadevirkninger. Det er arbejdsgruppens erfaring, at der ikke er væsentlige skadevirkninger af behandlingen når den udføres af en fagprofessionel med indsigt i både autisme og angstbehandling.</p>
<p>Angst, forældrebedømt, målt med SCAS-P (parent rated anxiety as measured with SCAS-P) Minimum 8 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SCAS-P Skala: 0-144 Lavere bedre Baseret på data fra: 266 patienter i 7 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6-16 uger</p>	<p>35.41 (gennemsnit)</p> <p>25.71 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 9.62 lavere (CI 95% 20.32 lavere - 1.08 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸</p> <p>Kognitiv adfærdsterapi medfører muligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømt angst, målt med SCAS-P</p>

<p>Klinikerbedømt angst (clinician rated anxiety) Minimum 8 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 322 patienter i 8 studier.⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 16-32 uger</p>	<p>Forskel: SMD 1.22 lavere (CI 95% 1.69 lavere - 0.75 lavere)</p>	<p>Høj¹⁰</p>	<p>Kognitiv adfærdsterapi nedsætter klinikerbedømt angst væsentligt. Den afrapporterede SMD svarer til en MD på 1.89 [1.16, 2.62] på CSR skala.</p>
<p>Forældrebedømt angst ved follow-up, målt ved SCAS-P (Parent rated anxiety at follow-up, SCAS-P)) 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SCAS-P Skala: 0-114 Lavere bedre Baseret på data fra: 83 patienter i 2 studier.¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6 uger</p>	<p>36.32 (gennemsnit) 21.43 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 14.89 lavere (CI 95% 20.53 lavere - 9.26 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed¹²</p>	<p>Kognitiv adfærdsterapi medfører muligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømt angst ved follow-up</p>
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (clinician rated functioning) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 114 patienter i 3 studier.¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 16 uger</p>	<p>Forskel: SMD 1.33 lavere (CI 95% 1.74 lavere - 0.92 lavere)</p>	<p>Høj</p>	<p>Kognitiv adfærdsterapi forbedrer klinikerbedømt funktionsniveau væsentligt</p>
<p>Forældrebedømt funktionsniveau (parent rated functioning) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: CIS-P Skala: 0-52 Lavere bedre Baseret på data fra: 76 patienter i 2 studier.¹⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 16 uger</p>	<p>23.9 (gennemsnit) 15.79 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 8.11 lavere (CI 95% 12.18 lavere - 4.05 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁵</p>	<p>Kognitiv adfærdsterapi medfører muligvis nogen forbedring af forældrebedømt funktionsniveau</p>
<p>Forældrebedømt adfærdsvanskelighed (parent rated conduct problems) Minimum 8 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 123 patienter i 3 studier.¹⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-16 uger</p>	<p>Forskel: SMD 0.57 lavere (CI 95% 0.94 lavere - 0.21 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁷</p>	<p>Kognitiv adfærdsterapi medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømt adfærdsvanskelighed</p>
<p>Social færdigheder (Social skills)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Arbejdsgruppen vurderer, at kognitiv adfærdsterapi medfører muligvis nogen forbedring af social færdigheder</p>

<p>Forældretrivsel (Parental wellbeing)</p> <p>6 Vigtig</p>	CI 95%	Arbejdsgruppen vurderer, at kognitiv adfærdsterapi medfører muligvis en forbedring af forældretrivsel
<p>Livskvalitet (Quality of Life)</p> <p>6 Vigtig</p>	CI 95%	Arbejdsgruppen vurderer, at kognitiv adfærdsterapi muligvis medfører en forbedring af livskvalitet
<p>Depression (Depression)</p> <p>6 Vigtig</p>	CI 95%	Arbejdsgruppen vurderer, at kognitiv adfærdsterapi muligvis medfører nogen forbedring af depression

1. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Fujii 2013, Storch 2013, McConachie 2014, McNallyKeehn 2013, Wood 2009, Chalfant 2007, Storch 2015, Wood 2015, Kilburn 2020, Conaughton 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Conaughton 2017, Wood 2015, Kilburn 2020, Storch 2013, Wood 2009, Storch 2015, McNallyKeehn 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studierne.
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: McConachie 2014, Reaven 2012, Wood 2019, Wood 2015, Wood 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Wood 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studierne, Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie.
7. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Chalfant 2007, Sofronoff 2005, McConachie 2014, McNallyKeehn 2013, Conaughton 2017, Luxford 2017, Kilburn 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
9. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Conaughton 2017, Storch 2015, Wood 2019, Wood 2009, Storch 2013, Reaven 2012, Wood 2015, Fujii 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj.
11. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Sofronoff 2005, Luxford 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Storch 2013, Conaughton 2017, Storch 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Storch 2015, Storch 2013. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

15. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.

16. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Storch 2013, Chalfant 2007, Storch 2015. **Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.**

17. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.**

5 - Indsatser til træning i sociale færdigheder til børn i alderen 18 måneder -17 år med autisme

Børn og unge med autisme er forstyrrede i det sociale samspil og kommunikation, hvilket udfordrer børnene og de unge i samspillet med andre børn og unge. Mange rapporterer dårlig trivsel i skole og fritid og har selvværdsproblemer, er ensomme og har svært ved at klare sig lige så godt som jævnaldrende i skole og uddannelsessystem (Bauminger et al., 2003). Indsatser, der træner de sociale færdigheder, har som formål at øge de sociale kompetencer og kommunikative færdigheder, og dermed øge social trivsel og livskvalitet for børnene og de unge (se fx Radley et al., 2015) samt forebygge netop mistrivsel og et skævt uddannelsesforløb, men det er usikkert om træning er en indsats som bør tilbydes børn med autisme.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde indsatser til træning i sociale færdigheder til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme.

Indsatsen skal være manualiseret og skal være målrettet tilegnelse og træning af de sociale færdigheder, der er relevante for barnets/den unges udvikling på nuværende tidspunkt.

Hvorvidt barnet/den unge kan profitere af behandlingen, afhænger af barnets/den unges forudsætninger som sproglige kompetencer og kognitive profil, sammenholdt med motivation og overskud til at deltage samt belastningsgraden i øvrigt. Behandlingen kan være krævende for barnet/den unge, hvilket bør være en opmærksomhed for klinikerne. Børn /unge med minimalt sprog og mental retardering kan være særligt vanskelige at inkludere i denne intervention, og indsatsen skal således tilpasses særligt til den gruppe af børn/unge med autisme, der også har minimalt sprog og mental retardering, før det er meningsfuldt at tilbyde den.

Indsatser til træning af sociale færdigheder til børn i aldersgruppen 18 måneder til 5 år vil have et særligt fokus på de sociale færdigheder, som børn med typisk udvikling tilegner sig i denne førskoleperiode, og som børn med autisme har brug for særlig støtte til at tilegne sig. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 10 sessioner til denne aldersgruppe for at kunne vurdere om der er en effekt på øgede sociale færdigheder hos denne population.

Indsatser til træning af sociale færdigheder til børn i alderen 6 til 17 år vil have et andet fokus end hos førskolebørn, og have fokus på de sociale færdigheder, som børn med typisk udvikling tilegner sig i denne periode, og som børn med autisme har brug for særlig støtte til at tilegne sig. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 5 sessioner til denne aldersgruppe for at kunne vurdere, om der er en effekt på øgede sociale færdigheder.

Indsatsen kan tilbydes individuelt eller i gruppeformat, og kan tilbydes hjemme eller i skolesammenhæng.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der sås en væsentlig effekt på forbedrede sociale færdigheder, med moderat tiltro til estimatet.

Indsatser til træning af sociale færdigheder medfører muligvis en væsentlig øget forekomst af skadevirkninger. Skadevirkninger var dog kun rapporterede i 3 ud af 28 studier, og bestod af tabt skoletid, træthed, selvskaide, selvmordstanker, øget social angst, øget generel angst. Dette peger på, at behandlingen kan være en belastning for modtagerne af interventionen, hvilket bør være en væsentlig opmærksomhed for klinikerne.

Arbejdsgruppen vurderer, at den belastning et forløb kan være for barnet/den unge mens behandlingen pågår vil aftage efter interventionen er endt, samtidig med at effekten på det bedre sociale funktionsniveau muligvis bibeholdes. I afvejningen af de gavnlige virkninger, sammenholdt med de mulige skadevirkninger, er der derfor overvejende fordele ved det anbefalede alternativ.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen var moderat på det kritiske outcome sociale kompetencer, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af både deltagere og bedømmere af indsatsen, hvilket kan have indflydelse på deres rapportering af effekten. For de øvrige vigtige outcomes var kvaliteten af evidensen lav til meget lav, da der måtte nedgraderes

for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding samt for alvorlig og meget alvorligt upræcist effekttestimat, da der i flere tilfælde var tale om at den nedre del af konfidensbåndet ikke var i det klinisk relevante område.

Samlet set var kvaliteten af evidensen moderat.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering, at der vil være betydelig variation i patientpræferencer i forhold til at ville modtage interventionen. For nogle børn/unge vil der være et ønske om bedre social funktion og deraf motivation til at deltage i et forløb, mens der for andre børn/unge inden for målgruppen ikke vil være indsigt i egne udfordringer med sociale kompetencer og/eller et ønske om at forbedre disse. Det er væsentligt, at der for barnet/den unge og dennes forældre er en motivation og overskud til dette, da de rapporterede skadevirkninger i de fundne studier peger i retningen af at interventionen kan være krævende for denne population.

Børn /unge med minimalt sprog og mental retardering kan være særligt svære at inkludere i denne intervention, da de fleste studier har inkluderet en population af såkaldt højt fungerende børn/unge, og de fleste indsatser er udformet til denne population. Indsatsen skal således tilpasses særligt til den gruppe af børn/unge med autisme, der også har minimalt sprog og mental retardering, før det er meningsfuldt at tilbyde den.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Arbejdsgruppen understreger, at interventionen kræver en fagprofessionel med viden om autismespektrumforstyrrelser og intervention til denne gruppe. Det kan også overvejes, om indsatsen kan tilpasses et allerede kendt miljø (fx skole eller dagtilbud, eller eget hjem for de mindre børn) samt et allerede kendt kommunikationssystem, for at lette den barriere der kan være i skift og forandringer for barnet/den unge.

For skolebørn og unge kan indsatsen eksempelvis tage udgangspunkt i "PEERS"® programmet (Laugeson & Frankel, 2010), mens der for de yngre førskolebørn må tages udgangspunkt i mere grundlæggende forudsætninger for sociale færdigheder, herunder fx at træne fælles opmærksomhed og tur-tagning, hvilket bør leveres som en forældreinvolveret indsats (fx som Kasari, 2010 eller Schertz, 2013).

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at indsatser til træning af sociale færdigheder sandsynligvis øger de sociale kompetencer væsentligt, samt muligvis øger både kliniker- og forældrebedømt funktionsniveau i nogen grad. Da udviklingen af forsinkede og/eller hæmmede sociale færdigheder er et kerneområde inden for autismespektrumforstyrrelser, er det et væsentligt område at intervenere på. Der er i anbefalingen samtidig taget hensyn til, at de rapporterede skadevirkninger tyder på at indsatsen er krævende for børnene/de unge, hvilket stemmer overens med den kliniske erfaring. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der for nogle børn/unge vil være en præference for at modtage interventionen, mens der for andre ikke vil være motivation og/eller overskud til at indgå i behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-17 år med autismespektrumforstyrrelse med og uden komorbiditet

Intervention: Strukturerede manualiserede indsatser der har til formål målrettet at øge og udvikle sociale og kommunikative færdigheder hos børn med autisme. Denne type intervention kan leveres individuelt eller i gruppe. Indsatserne skal være face-to-face og skal have en varighed af minimum 10 sessioner uanset længden pr session

Sammenligning: Ingen behandling målrettet træning af sociale færdigheder (som indirekte belyst ved venteliste eller vanlig behandling)

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 28 randomiserede forsøg. 19 randomiserede forsøg (Andrews, 2013, Beaumont, 2008, Beeger, 2015, Frankl, 2010, Ichikawa, 2013, Kasari, 2006, Koenig, 2010, Laugeson, 2009, Lopata, 2010, Schertz, 2018, Schertz, 2013, Schohl, 2014, Solomon, 2014, Thomeer, 2012, Waugh, 2015, White, 2013, Yoo, 2014, Koning, 2013, Solomon, 2004) er fundet i 3 systematiske oversigtsartikler, der bidrog med kildereferencer (Gates, 2017, Reichow, 2012, Murza, 2016). Vi foretog en opdaterende litteratursøgning og fandt yderligere 9 randomiserede forsøg (Bauminger-Zviely, 2020, ChoqueOlsson, 2017, Dekker, 2019, Freitag, 2016, Jonsson, 2019, Karst, 2015, Soorya, 2015, Thomeer, 2019, Vernon, 2018), der passede i inklusionskriterierne til nærværende fokuserede spørgsmål. Flow charts findes her [[Indsæt link](#)].

Gennemgang af evidensen

Ved formulering af de fokuserede spørgsmål blev det fra arbejdsgruppens side ønsket at dele nærværende fokuserede spørgsmål op i 2 aldersopdelte spørgsmål, med hhv. børn i aldersgruppen 18 mdr. til 5 år med minimum 10 sessioners behandling og fra 6-17 år med minimum 5 sessioners behandling. Ved gennemgang og metaanalyse af data fra de inkluderede studier viste det sig, at der ikke var forskel mellem de to opdelte kategorier, hverken på effekt på det kritiske outcome sociale færdigheder eller på heterogenitet mellem studierne. Det blev derfor besluttet at præsentere resultaterne for begge aldersgrupper samlet i såvel evidensprofilen, som i det følgende sammenfatning af resultaterne.

De inkluderede studier var randomiserede, kontrollerede forsøg. Interventionen bestod af varierende indsatser til træning af sociale færdigheder. For de mindre førskolebørn var indsatserne især legebaserede og foregik i sammenspil med forældrene (fx Schertz, 2013, Schertz, 2013, Solomon, 2014, Kasari, 2010) og var målrettede forudsætninger for sociale færdigheder, fx fælles opmærksomhed og træning af dette. For de større skolebørn var indsatserne mere direkte målrettet børnene, og kunne for eksempel som The Program for the Education and Enrichment of Relational Skills (PEERS®) have fokus på det sociale sammenspil med jævnaldrene, hvor indholdet i programmet blandt andet omhandler konversationsfærdigheder, træning for barnet/den unge i brug af humor, komme ind i en samtale, håndtere afvisninger og drillerier og lignende (som hos Laugeson, 2009, Schol, 2014, Lopata, 2009, Karst, 2015). Nogle programmer havde særligt fokus på Theory of Mind træning, dvs. evnen til at forstå og mentalisere en andens perspektiv og mentale tilstand (se Waugh, 2015; Beeger, 2015). Længden af interventionerne var imellem 5 uger med ugentlige sessioner og 12 mdr med månedlige sessioner.

Populationerne i de inkluderede studier var børn med autisme i alderen 18 mdr- 17 år, hvoraf seks studier (Ichikawa, 2013, Kasari, 2006, Schertz, 2013, Schertz, 2018, Solomon, 2014, Bauminger-Zviely, 2020) inkluderede børn i alderen 18 mdr-5 år, og de resterende 22 studier inkluderede børn i alderen 6-17 år. Størstedelen af de inkluderede studier havde en paptienpopulation med en verbal eller fuld IQ > 70 (20 ud af 26 studier). Interventionerne til træning af de sociale færdigheder foregik alle ved face-to-face behandling, enten af forældre, terapeuter, lærere, andre børn/unge eller en kombination (se tabel X). Sammenligningsgrupperne var i 19 af studierne venteliste, vanlig behandling i 8 studier, og opmærksomhedskontrol i et studie.

3 studier opgjorde data på en måde så de ikke kunne indgå i meta-analyserne. Sooroya, 2015 opgav resultaterne for alle outcomes amlet som en composite-score hvilket ikke muliggjorde at sammenlægge resultaterne med de øvrige studier, Kasari, 2006 opgjorde kun observationelle mål der ikke var sammenlignelige med de af arbejdsgruppen stillede outcomes og Schertz, 2018 havde ingen relevante outcomes med.

Der blev fundet effekt af klar klinisk relevans på en SMD på 0.46 på det kritiske outcome sociale færdigheder, favoriserende interventionsgruppen. På de to hyppigste anvendte skalaer i de inkluderede studier, svarer den afrapporterede SMD på 0.46 til en MD på 74.9 [33.87, 117.64] på SRS (k=4), eller en MD på 6.13 [2.48, 9.78] på SSRS (k=4), med moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for risiko for bias på baggrund af manglende blinding af deltagerne i studierne, hvilket kan have haft indflydelse på deres vurdering af behandlingseffekten. Samlet set var tiltroen til estimatet for det kritiske outcome moderat.

Der sås nogen klinisk relevant effekt af behandlingen på de vigtige outcomes forældre-og klinikerbedømt funktionsniveau, med lav tiltro til estimatet på grund af nedgradering for risiko for bias ved manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten samt på baggrund af et upræcist effektestimater, med det nedre bånd af konfidensintervallet uden for klinisk relevans. Der sås nogen klinisk relevant effekt på forældretrivsel, målt som reduceret stress, med lav tiltro til evidensen på grund af risiko for bias i forbindelse med manglende blinding og upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. Der sås en væsentlig øget forekomst af skadevirkninger i gruppen af børn der modtog træning i sociale færdigheder, med følgende rapporterede skadevirkninger: tabt skoletid, træthed, selvskade, selvmordstanker, øget social angst, øget generel angst. Dette peger på, at behandlingen kan være krævende for populationen, hvilket stemmer overens med arbejdsgruppens kliniske erfaring. Der var lav tiltro til dette estimat på grund af nedgradering for risiko for bias på grund af manglende blinding samt for upræcist effektestimater, da kun 3 (White, 2013, ChoqueOlsson, 2017, Freitag, 2016) ud af 28 studier

rapporterede skadevirkninger.

Der sås en klinisk relevant effekt i nogen grad på livskvalitet målt som øget venskab, med lav tiltro til kvaliteten på baggrund af risiko for bias ved manglende blinding samt på baggrund af upræcist effekttestimat på grund af brede konfidensintervaller, men en usikker effekt på livskvalitet målt som ensomhed, med meget lav tiltro til evidensen på grund af alvorlig risiko for bias da der problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere, inkomplette data samt meget alvorligt upræcist effekttestimat på grund af få deltagere i et studie. Tilsvarende sås der en usikker effekt på angst på grund af meget lav tiltro til estimatet på baggrund af alvorlig risiko for bias da der var problemer med manglende blinding af deltagere og bedømmere, upræcist effekttestimat på grund af få deltagere i et enkelt studie. Der var ingen studier der rapporterede det vigtige outcome depression. Arbejdsgruppens vurdering er, at interventionen kan have nogen effekt på dette outcome.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen social færdighedstræning	Social færdighedstræning		
<p>Skadevirkninger (adverse events) ¹ Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 16.49 (CI 95% 3.1 - 87.71) Baseret på data fra 369 patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-24 uger</p>	<p>0 per 1.000</p>	<p>204 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder medfører muligvis en væsentlig øget forekomst af skadevirkninger</p>
<p>Sociale færdigheder(social competence) Minimum 5 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 975 patienter i 17 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 5 uger-6 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.46 højere (CI 95% 0.31 højere - 0.63 højere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁵</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af sociale færdigheder. Der ikke er konsensus om en valideret skala. På de to hyppigste anvendte skalaer i de inkluderede studier, svarer den afrapporterede SMD til en MD på 74.9 [33.87, 117.64] på SRS (k=4), eller en MD på 6.13 [2.48, 9.78] på SSRS (k=4).</p>
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (clinican rated functioning) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 391 patienter i 4 studier. ⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger-6 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.37 højere (CI 95% 0.17 højere - 0.57 højere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁷</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder øger muligvis klinikerbedømt funktionsniveau i nogen grad</p>

<p>Forældrebedømt funktionsniveau (parent rated functioning) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 369 patienter i 3 studier.⁸ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-24 uger</p>	<p>Forskel: SMD 0.29 højere (CI 95% 0.09 højere - 0.5 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁹</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder øger muligvis forældrebedømt funktionsniveau i nogen grad</p>
<p>Forældretrivsel (Parental wellbeing) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 590 patienter i 5 studier.¹⁰ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger-12 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.34 lavere (CI 95% 0.51 lavere - 0.18 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹¹</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder medfører muligvis nogen forbedring af forældretrivsel</p>
<p>Forælderapporterede adfærdsvanskeligheder (parent rated conduct problems) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: CBCL total Skala: 0-226 Lavere bedre Baseret på data fra: 94 patienter i 1 studier.¹² (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>66.33 (gennemsnit)</p> <p>61.98 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 4.35 lavere (CI 95% 8.25 lavere - 0.45 lavere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹³</p>	<p>Vi er usikre på, om indsatser til træning af sociale færdigheder forbedrer forældrebedømte adfærdsvanskeligheder</p>
<p>Livskvalitet (quality of life): Ensomhed (loneliness) 6-17 år Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: The Lonliness Scale Skala: 16-80 Lavere bedre Baseret på data fra: 68 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>38.9 (gennemsnit)</p> <p>31.4 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 7.5 lavere (CI 95% 2.23 lavere - 12.77 lavere)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹⁴</p>	<p>Vi er usikre på, om indsatser til træning af sociale færdigheder forbedrer livskvalitet, opgjort som ensomhed</p>
<p>Livskvalitet (quality of life): Venskab (friendship) 6-17 år Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 188 patienter i 3 studier.¹⁵</p>	<p>Forskel: SMD 0.23 højere (CI 95% 0.14 lavere - 0.59 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁶</p>	<p>Indsatser til træning af sociale færdigheder øger muligvis livskvalitet opgjort som venskab</p>
<p>Angst (anxiety) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 135 patienter i 3 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.82 lavere (CI 95% 1.85 lavere - 0.21 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på</p>	<p>Vi er usikre på, om indsats til træning af sociale færdigheder nedsætter angst.</p>

<p>Opfølgningstid 5-14 uger</p> <p>Depression (Depression) Minimum 5 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>CI 95%</p>	<p>grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁸</p> <p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at træning i sociale færdigheder muligvis reducerer depression i nogen grad.</p>
---	---------------	---

1. Absolutte værdier er baseret på baggrund af risk difference analysen
2. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: ChoqueOlsson 2017, Jonsson 2019, White 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra 3 studier ud af 28 studier. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Dekker 2019, Beaumont 2008, Andrews 2013, Frankel 2010, Begeer 2015, Ichikawa 2013, Freitag 2016, Koning 2013, Koenig 2010, Lopata 2010, Laugeson 2009, Thomeer 2012, Schohl 2014, Waugh 2015, Vernon 2018, Yoo 2014, White 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
6. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: ChoqueOlsson 2017, BaumingerZviely 2020, Koenig 2010, Jonsson 2019, Schertz 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
8. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: ChoqueOlsson 2017, Jonsson 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller.
10. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Karst 2015, Ichikawa 2013, Yoo 2014, Solomon 2014, ChoqueOlsson 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
12. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Yoo 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.
14. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.
15. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Frankel 2010, Laugeson 2009, Schohl 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
17. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Andrews 2013, Yoo 2014, White 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.

6 - Sansintegrationsterapi til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme

En del børn med autisme har forstyrret regulering og integration i sansapparateret og reagerer derfor ikke adækvat på sensoriske input. Nogle forældre efterspørger sansintegrationsterapi til denne dysregulering hos barnet samt til at forbedre barnets funktionelle respons på sensorisk input som lys, berøring, lyd og bevægelse. Sansintegrationsterapi er en behandlingsform, der forsøger at hjælpe barnet til at integrere og regulere disse sansemæssige indtryk på en funktionel måde (se fx Case-Smith et al., 2015). Denne type behandling udbydes i forskellige udgaver i både privat og offentligt regi, men effekten af samt bivirkninger ved behandlingen er usikker.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde sansintegrationsintervention til børn og unge med autisme i alderen 18 måneder -17 år med moderate til svære sansintegrationsforstyrrelser.

Arbejdsgruppen understreger, at anbefalingen retter sig mod den undergruppe af børn og unge med autismespektrumforstyrrelse, der også har sansintegrationsforstyrrelser. Autismespektrumforstyrrelser alene er således ikke en indikation for igangsættelse af denne behandling. Tilstedeværelse af moderate til svære sansintegrationsforstyrrelser kan defineres som en T-score > 70 på Sensory Processing Measure, svarende til Afgjort Dysfunktion.

Interventionen skal tilpasses barnets/den unges udvikling og behov og skal foregå under vejledning af fagprofessionelle.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der sås en væsentlig, klinisk relevant effekt på øget sansregulering, dog med en vis usikkerhed på grund af lav tiltro til estimatet, da der var risiko for bias ved manglende blinding af deltagere og bedømmere og på grund af usikkert effektestimater med få deltagende børn. Ingen af de inkluderede studier rapporterede skadevirkninger, men det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke er væsentlige skadevirkninger forbundet med behandlingen. Der er dog usikkerhed behæftet med både effekten af interventionen på sansregulering på grund af den lave tiltro til evidensen samt ingen rapportering af skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

På det kritiske outcome sansregulering måtte der nedgraderes for alvorlig risiko for bias med manglende blinding af både deltagere og bedømmere af effekten samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn i studierne. På de to øvrige kritiske outcomes kliniker- og forælderbedømt funktionsniveau var der meget lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias med manglende blinding af både bedømmere og deltagere samt meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn og kun et studie på hvert outcome. For det vigtige outcome livskvalitet var der meget lav tiltro til evidensen på grund af risiko for bias med manglende blinding samt upræcist effektestimater med få deltagende børn i studierne.

Samlet set var kvaliteten af evidensen meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

De fleste forventes at have motivation til at modtage behandlingen, men indsatsen kan være ressourcekrævende og nogle forældre og deres børn/unge vil ikke have overskud eller motivation til at igangsætte et behandlingsforløb.

Andre overvejelser

Elementerne i sansintegrationsbehandling kan tage udgangspunkt i behandlingsprincipperne beskrevet i "Sansintegration hos børn" (Ayres AJ : Sansintegration hos børn. Kbh.: Hans Reitzel 2007).

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den væsentlige effekt på sansregulering, samt på arbejdsgruppens vurdering af, at der ikke er væsentlige skadevirkninger af interventionen. Samtidig sås der ingen evidens for effekt på de kritiske outcomes forælder- og klinikerbedømt funktionsniveau eller på det vigtige outcome livskvalitet, og selvom de fleste vil forventes at ville

modtage interventionen, kan det for andre børn/unge og deres forældre være for krævende at følge et sanseintegrationsforløb. Sammenholdt med den lave og meget lave kvalitet af evidensen, giver dette anledning til en svag anbefaling for sanseintegration, men interventionen skal overvejes i forhold til graden af barnets/den unges vanskeligheder samt egen og forældres motivation og overskud.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 18 måneder-17 år med autisme med og uden komorbiditet, og med moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser påvist ved udredning med standardiserede redskaber, som eksempelvis Sensory Processing Measure (SPM-undersøgelse) eller Sensory Profile 2 (Sensoriske Profil 2).

Intervention: Superviseret og manualiseret sanseintegrationsbehandling i tillæg til vanlig behandling. Sanseintegrationsbehandling kan omfatte rådgivning og vejledning omkring sensorisk tolerance og behov, samt superviseret behandling i sensorisk reguleret miljø. Sanseintegrationsbehandling skal være målrettet barnet, forældre og pædagogisk team. Behandlingsfaciliteterne til sanseintegrationsbehandling skal tilpasses barnet/den unges sensoriske tolerancetærskler og behov, og skal være indrettet med specialdesignede sanseintegrationsredskaber. Den superviserede behandling er karakteriseret ved, at barnet/den unge gennem målrettede sansemotorisk udfordrende opgaver og aktiviteter, aktivt opsøger og modtager kontrolleret og afstemt sensorisk stimulation.

Sammenligning: Vanlig behandling

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 4 randomiserede forsøg (Fazlioglu 2008, Pfeiffer 2011, Schaaf 2014, Padmanabha, 2018).

3 randomiserede forsøg er fundet i to systematiske oversigtsartikler af hhv. moderat og lav kvalitet (Schoen 2019 (AMSTAR score 6 svarende til moderat kvalitet), Brondino 2015 (AMSTAR score 3 svarende til lav kvalitet). Vi foretog en opdaterende litteratursøgning og fandt yderligere et randomiseret forsøg (Padmanabha, 2018). Flow charts findes her [Indsæt link].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var randomiserede, kontrollerede forsøg med i alt 139 deltagende børn i alderen 3-12 år. Interventionen bestod af forskellige sanseintegrationsinterventioner, hvor fokus var at forbedre integrationen mellem barnets/den unges oplevelse af sanseindtryk og at øge adaptive reaktioner på disse. I et studie var interventionen "Seonsory Diet" (Fazlioglu, 2008), hvor barnet/den unge deltager i 24 sessioners sanseintegration i et særligt udstyret lokale med en behandler og en individuel plan for behandlingen, der har til formål at øge barnets/den unges adaptive respons på sensoriske input. I et studie instrueredes forældre i hjemmebaseret sanseintegrationstræning med en manual og med træningsvideoer fra forsøgslederen (Padmanabha, 2018) og i de resterende to studier var indsatsen en sanseintegrationsintervention som opbygget med principperne fra Jean Ayres (Pfeiffer, 2011, Shaaf, 2014). Interventionerne havde en varighed af 6-12 uger, forestået af fagprofessionelle i 3 af 4 studier (Fazlioglu, Pfeiffer, Schaaf) og leveret af forældre i et af studierne (Padmanabha, 2018). De deltagende børn var 3-12 år gamle, og havde alle autismespektrumforstyrrelser samt sanseintegrationsvanskeligheder. Sammenligningsgruppen var vanlig behandling i to studier (Padmanabha, 2018; Schaaf, 2014), passiv kontrolgruppe i et studie (Fazlioglu, 2008) samt finmotoriktræning i et studie (Pfeiffer, 2011). Tre af studierne bidrog med outcomes og data der kunne indgå i meta-analyser, med i alt 103 deltagende børn (Fazlioglu, Schaaf, Padmanabha).

Der blev fundet klinisk relevant effekt i væsentlig grad (SMD= 1.32) på det kritiske outcome øget sanseregulering til fordel for interventionsgruppen. Der er ikke konsensus om en foretrukken, valideret skala men det største studie (Padmanabha, 2018) anvendte PRILS-10, og MD var i dette studie -5.74 [-8.15, -3.33]. Der er lav tiltro til evidensen for dette outcome da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias med manglende blinding af både deltagere og bedømmere af effekten samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn i studierne. På de to øvrige kritiske outcomes kliniker-og forælderbedømt funktionsniveau var der ingen evidens for effekten af interventionen, da der for begge outcomes kun sås mindre effekter af interventionerne uden klinisk relevans, og med meget lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias med manglende blinding af både bedømmere og deltagere samt meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn i studierne. Det er således usikkert, om sanseintegration har nogen effekt på kliniker-og forælderbedømt funktionsniveau. Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set meget lav.

Effekten på det vigtige outcome livskvalitet var usikker, da der sås mindre effekt uden klinisk relevans, med meget lav tiltro til evidensen på grund af risiko for bias med manglende blinding samt upræcist effektestimater med få deltagende børn i studierne og kun et enkelt studie inkluderet i hver analyse. Ingen af studierne rapporterede de vigtige outcomes forældre-

eller klinikerbedømt adfærdsforstyrrelse, skadevirkninger eller forældretrivsel. Arbejdsgruppen vurderer ud fra klinisk erfaring, at interventionen muligvis kan have en effekt på øget forældretrivsel, mens der muligvis ikke vurderes at være effekt af interventionen på hverken forælder- eller klinikerbedømt adfærdsforstyrrelse. Arbejdsgruppen vurderer ikke, at interventionen har nogen skadevirkninger, når den er veludført af en fagprofessionel.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Vanlig behandling	Sanseintegration		
Skadevirkninger (adverse events) Behandlingsafslutning (End of Treatment) 6 Vigtig					Det er arbejdsgruppens vurdering at sanseintegration muligvis ikke giver bivirkninger (adverse events) betydelig grad
Klinikerbedømt funktionsniveau (Clinician rated functioning) Behandlingsafslutning (End of Treatment) 9 Kritisk	Målt med: CGAS Skala: 1-100 Højere bedre Baseret på data fra: 40 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger	51.53 (gennemsnit)	60.14 (gennemsnit)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Det er usikkert om sanseintegrationsinterventioner medfører forbedring af klinikerbedømt funktionsniveau
Forældrebedømt funktionsniveau (Parent rated functioning) Behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Målt med: Vineland Composite Score Højere bedre Baseret på data fra: 31 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 10 uger	0 (gennemsnit)	15.1 (gennemsnit)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Vi er usikre på, om sanseintegrationsinterventioner forbedrer forældrebedømt funktionsniveau i betydelig grad
Sanseregulering (Sensory regulation) Behandlingsafslutning (End of Treatment) 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 102 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)			Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Sanseintegrationsinterventioner medfører muligvis væsentligt forbedret sanseregulering. Der ikke er konsensus om en valideret skala, men det største studie anvendte PRILS-10, og MD var i dette studie -5.74 [-8.15, -3.33].
		Forskelle: MD 8.61 højere (CI 95% 2.2 højere - 15.02 højere)			
		Forskelle: MD 15.1 højere (CI 95% 6.57 lavere - 36.77 højere)			
		Forskelle: SMD 1.32 lavere (CI 95% 2.12 lavere - 0.52 lavere)			

<p>Livskvalitet (Quality of Life) Behandlingsafslutning (End of Treatment))</p>	<p>studier) Opfølgningstid 10-12 uger</p> <p>Målt med: PedsQL 4.0 Parent proxy Skala: 1-100 Højere bedre Baseret på data fra: 40 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>72.17 (gennemsnit)</p>	<p>76.99 (gennemsnit)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁸</p>	<p>Vi er usikre på, om sanseintegrationsinterventioner forbedrer livskvalitet i betydelig grad</p>
<p>Forældrebedømt adfærdsvanskeligheder (parent rated conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p>					<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om sanseintegrationsinterventioner reducerer forælderreporteret adfærdsvanskeligheder i betydelig grad</p>
<p>Klinikerbedømt adfærdsvanskeligheder (clinician rated conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p>					<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om sanseintegrationsinterventioner reducerer klinikerrapporteret adfærdsvanskeligheder i betydelig grad</p>
<p>Forældretrivsel (Parental Wellbeing) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p>					<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at sanseintegrationsinterventioner muligvis kan øge forældretrivsel i nogen grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Padmanabha 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene.
3. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Schaaf 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller.

5. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Padmanabha 2018, Schaaf 2014, Fazlioglu 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Brug af ikke validerede effektmål. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenitet er høj, men alle punkt estimater favoriserer interventionen. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100) /(100-300) inkludert i studiene.
7. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Padmanabha 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) /(100-300) inkludert i studiene.

7 - Intervention målrettet sprogudviklingen til børn i alderen 18 måneder – 6 år med autisme med eller uden komorbiditet og med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling

En stor andel af børn og unge med autisme har en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling (Levy et al., 2009). Sproget er et centralt middel til kontakt mellem barnet eller den unge og omverdenen, og påvirker andre udviklingsområder hos børn og unge med autisme. En del forældre efterspørger intervention i forhold til sprogudvikling, men udbud, omfang og indhold af indsatserne er meget varierende. Indsatser synes primært at være udviklet til og iværksat for førskolebørn, hvorfor det er denne gruppe population, der undersøges. Sprogindsats til denne population er ikke en del af standardbehandlingen i Danmark, og det er uklart hvorvidt denne indsats bør tilbydes.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde sprogintervention til børn i alderen 18 måneder - 6 år med autisme med forsinket eller afvigende sprogudvikling.

Ved bekymring om forsinket eller afvigende sprogudvikling kan der indhentes sprogvurdering til det pågældende barns aldersgruppe fra de sprogvurderingsværktøjer, som Børne- og Undervisningsministeriet stiller til rådighed for kommunerne. Sprogvurderingen sker i samarbejde med dagtilbud eller skole (<https://emu.dk/dagtilbud/sprogvurdering>).

En sprogindsats er i denne sammenhæng en intervention, der har til formål at forebygge eller behandle sproglig forsinkelse eller deficit og/eller fremme barnets ekspressive sprog og/eller sprogforståelse. Indsatsen skal være foretaget af en fagprofessionel, enten leveret direkte til barnet selv eller til forældrene, der implementerer indsatsen hjemme. I størstedelen af de inkluderede studier var indsatsen helt eller delvist forældrebaseret. Sproginterventionen bør have en varighed af minimum 10 sessioner, og skal målrettes barnets sproglige kompetencer og udvikling.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der ses en gavnlig effekt på ekspressivt sprog og forældrebedømt funktionsniveau samt på kommunikation og forbedret forældretrivsel, men usikker effekt på ekspressivt sprog og sprogforståelse ved follow-up samt på klinikerbedømt funktionsniveau. Der var ingen effekt på autisemekernesymptomer. Der lader ikke til at være nogen skadelige virkninger af interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

For de kritiske outcome ekspressivt sprog og sprogforståelse efter endt behandling var der lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, og alvorligt upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller. For de samme to kritiske outcome ved follow-up var der meget lav tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, samt meget alvorlige problemer med upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller og få deltagere i et enkelt studie.

Samlet set var kvaliteten af evidensen meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

De fleste forældre til børn med forsinket eller minimalt sprog forventes at have præference for at modtage interventionen, men indsatsen er ressourcekrævende tidsmæssigt, da der i de fleste tilfælde er tale om en væsentlig forældreinvolvering i at træne sprogtiltagelse og forståelse med barnet. For nogle kan det være en krævende opgave i en hverdag, der i forvejen kan være udfordret af at være forælder til et barn med en udviklingsforstyrrelse. For andre vil det bidrage til øget forældretrivsel at have konkrete redskaber til at forbedre barnets sprog og dermed øge kommunikationen med barnet.

Andre overvejelser

Indsatser kan eksempelvis tage udgangspunkt i manualiserede programmer som "Pivotal Response Treatment" (Hardan, 2015; Gengoux, 2019), Hanen's More Than Words (Carter, 2011), PACT (Green, 2010) eller social-kommunikative tidlige træningsprogrammer som hos Aldred, (2004).

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på effekten af indsatsen på det ekspressive sprog og det forældrebedømte funktionsniveau, sammenholdt med arbejdsgruppens vurdering af, at der ikke er skadelige virkninger og mange forældre vil have en præference for at modtage behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-6 år med autismespektrumsforstyrrelse med eller uden komorbiditet med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling

Intervention: Fagprofessionelle indsatser, der har til formål at fremme sprogudviklingen hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelse og en forsinket eller afvigende sprogudvikling. Interventionen skal have en varighed af minimum 10 uger.

Sammenligning: Ingen behandling målrettet sprogindsats (som indirekte belyst ved venteliste)

Sammenfatning

Litteratur:

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 3 systematiske reviews (Brignell, 2018, Hampton, 2016 og Heidlage, 2019), der blev anvendt som kilder til 10 randomiserede forsøg (Aldred, 2004, Carter, 2011, Casenhieser, 2013, Drew, 2002, Goods, 2012, Green, 2010, Hardan, 2015, Schertz, 2013, Solomon, 2014, Venker, 2012). Herfra blev suppleret med 1 randomiserede forsøg (Gengoux, 2019) fra en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 11 randomiserede forsøg publicerede i 11 artikler. Flow charts findes her [[Indsæt link](#)].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var randomiserede, kontrollerede forsøg. Interventionerne bestod af indsatser, der som en del af eller udelukkende var målrettet at forbedre barnets sprogtiltagelse og forståelse. I 10 ud af 11 studier var forældrene involverede i interventionen, det sidste studie (Goods, 2012) involverede lærere/pædagoger i barnets dagtilbud. Indsatserne varierede i varighed mellem 10 uger og 12 måneder, og de i alt 594 inkluderede børn var i alderen 15 mdr-6 år gamle. Tre af de inkluderede studier havde ikke medtaget outcomes der var relevante i nærværende spørgsmål (Goods, 2012) eller havde ikke opgjort data på måder, som tillod at de kunne indgå i metaanalysen. Casenhieser, 2013 havde opgjort sprog som to typer sprogoutcome slået sammen til et og derfor var der ikke mulighed for at medtage dette outcome i metaanalysen. Venker, 2011 rapporterede kun p-værdier og ingen oplysninger om gennemsnit eller spredning, hvilket ikke kan anvendes i en metaanalyse.

For de kritiske outcome ekspressivt sprog og sprogforståelse efter endt behandling sås der klinisk relevant effekt i nogen grad favoriserende sprogintervention, med lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, og alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. På ekspressivt sprog svarede den afrapporterede SMD til en MD på 21.11 [-18.34, 60.56] på MacArthur Communication Development Inventory (MCDI) (k=3), eller en MD på 7.61 [0.39, 14.82] på Mullen Scale of Early Learning (MSEL) (k=3), som var de to hyppigst anvendte skalaer i de inkluderede studier. For de samme to kritiske outcome ved follow-up sås der ingen klinisk relevant effekt af interventionen, og meget lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, samt meget alvorlige problemer med upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller og få deltagere i et enkelt studie. Effekten af sproginterventioner ved follow-up er dermed usikker. For det vigtige outcome kommunikation sås der en lille klinisk relevant effekt, med lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, og alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. For klinikerbedømt funktionsniveau sås der en klinisk relevant effekt af nogen grad, men med meget lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagerne samt problemer med rapportering af outcomes, og meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller og få deltagere i et enkelt inkluderet studie. For det vigtige outcome forælderapporert funktionsniveau sås der en klinisk relevant effekt i nogen grad, med lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias på grund af problemer med blinding af deltagere og bedømmere af effekten samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. Der var ingen klinisk relevant effekt på hverken kliniker- eller forældrebedømte autisemekernesymptomer, og lav tiltro til estimatet for de forældrebedømte kernesymptomer da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding, selektiv rapportering af outcome og alvorligt upræcist effektestimater, da der var brede konfidensintervaller, og meget lav for klinikerbedømte kernesymptomer da der i tillæg til de førnævnte problemer også var alvorligt inkonsistente resultater da retningen af effekten er ikke var

konsistent imellem de inkluderede studier og den statistiske heterogenicitet var høj. Der lader altså ikke til at være effekt på kernesymtomerne af indsatsen. For det vigtige outcome forældretrivsel sås der nogen grad af effekt, men moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding. Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes var samlet set lav til meget lav, og for de vigtige outcomes var den moderat til meget lav. Ingen studier rapporterede forældre-eller klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder eller livskvalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater ingen behandling Sprogintervention		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Ekspressivt sprog (Expressive language) Minimum 10 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 416 patienter i 7 studier.¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr</p>	<p>Forskel: SMD 0.22 højere (CI 95% 0.03 højere - 0.41 højere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat²</p>	<p>Sprogintervention øger muligvis ekspressivt sprog i nogen grad. Der ikke er konsensus om en valideret skala. På de to hyppigste anvendte skalaer i de inkluderede studier, svarer den afrapporterede SMD til en MD på 21.11 [-18.34, 60.56] på MacArthur Communication Development Inventory(k=3), eller en MD på 7.61 [0.39, 14.82] på Mullen (k=3).</p>
<p>Sprogforståelse (Receptive language) Minimum 10 uger</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 326 patienter i 5 studier.³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr</p>	<p>Forskel: SMD 0.21 højere (CI 95% 0.01 lavere - 0.43 højere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁴</p>	<p>Sprogintervention øger muligvis sprogforståelsen i nogen grad. Den afrapporterede SMD er ikke omregnet til en MD, da der ikke er konsensus om en valideret skala.</p>
<p>Ekspressivt sprog (Expressive language) Follow Up (minimum 6 mdr. efter endt behandling)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: MSEL Højere bedre Baseret på data fra: 50 patienter i 1 studier.⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6 mdr</p>	<p>16.68 (gennemsnit)</p>	<p>16.2 (gennemsnit)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Vi er usikre på, om sprogintervention forbedrer ekspressivt sprog</p>

<p>Sprogforståelse(receptive language) Follow Up (minimum 6 mdr. efter endt behandling)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: MSEL Højere bedre Baseret på data fra: 50 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6 mdr</p>	<p>17.48 (gennemsnit)</p> <p>15.52 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 1.96 lavere (CI 95% 6.21 lavere - 2.29 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁸</p>	<p>Vi er usikre på, om sprogintervention forbedrer sprogforståelse ved follow up</p>
<p>Kommunikation (Communication) Minimum 10 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 160 patienter i 4 studier.⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 mdr</p>	<p>Forskel: SMD 0.23 højere (CI 95% 0.08 lavere - 0.54 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁰</p>	<p>Sprogintervention øger muligvis kommunikation i nogen grad</p>
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (Clinician rated functioning) Minimum 10 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 47 patienter i 1 studier.¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3 mdr</p>	<p>-5 (gennemsnit)</p> <p>-4.6 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.4 højere (CI 95% 0.09 lavere - 0.89 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater¹²</p>	<p>Vi er usikre på, om sprogintervention forbedrer klinikerbedømt funktionsniveau</p>
<p>Forældrebedømt funktionsniveau (parent rated functioning) Minimum 10 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 110 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr</p>	<p>Forskel: SMD 0.47 højere (CI 95% 0.09 højere - 0.85 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹³</p>	<p>Sprogintervention forbedrer muligvis forældrebedømt funktionsniveau i nogen grad</p>
<p>Forældrebedømte autisme kernesymptomer (Parent rated core symptoms) Minimum 10 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 236 patienter i 4 studier.¹⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr</p>	<p>Forskel: SMD 0.15 lavere (CI 95% 0.4 lavere - 0.11 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁵</p>	<p>Sprogintervention påvirker muligvis ikke forældrebedømte autisme kernesymptomer i betydelig grad</p>
<p>Klinikerbedømte autisme kernesymptomer (clinician rated core symptoms) Minimum 10 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 230 patienter i 3 studier.¹⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid</p>	<p>Forskel: SMD 0.11 lavere (CI 95% 0.64 lavere - 0.42 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig</p>	<p>Vi er usikre på, om sprogintervention nedsætter klinikerbedømte autisme kernesymptomer</p>

	3,5-12 mdr			opræcist effekttestimat ¹⁷
Forældretrivsel (Parental wellbeing) Minimum 10 uger 6 Vigtig	Målt med: PSI Skala: 0-144 Lavere bedre Baseret på data fra: 145 patienter i 2 studier. ¹⁸ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 mdr	249.97 (gennemsnit)	239.19 (gennemsnit)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁹
		Forskel: MD 10.78 lavere (CI 95% 22.22 lavere - 0.67 højere)		Sprogintervention medfører sandsynligvis nogen forbedring af forældretrivsel
Forældrebedømte adfærdsvanskeligheder (Parent rated conduct problems) Minimum 10 uger 6 Vigtig			CI 95%	Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert hvorvidt sprogintervention reducerer forælderbedømte adfærdsvanskeligheder i betydelig grad
Klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder (Clinician rated conduct problems) Minimum 10 uger 6 Vigtig			CI 95%	Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert hvorvidt sprogintervention reducerer klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder i betydelig grad
Livskvalitet (Quality of Life) Minimum 10 uger 6 Vigtig			CI 95%	Det er arbejdsgruppens vurdering, at sprogintervention muligvis øger livskvalitet i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Aldred 2004, Green 2010, Drew 2002, Hardan 2015, Gengoux 2019, Schertz 2013, Solomon 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
3. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Green 2010, Schertz 2013, Drew 2002, Aldred 2004, Solomon 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
5. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Carter 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.**

Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.

7. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Carter 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.**

Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.

9. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Carter 2011, Gengoux 2019, Schertz 2013, Hardan 2015.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig. Brede konfidensintervaller.

11. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Aldred 2004, Hardan 2015, Carter 2011, Gengoux 2019.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.

Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.

13. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

14. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Hardan 2015, Solomon 2014, Gengoux 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

15. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig. Brede konfidensintervaller.

16. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Aldred 2004, Carter 2011, Drew 2002, Green 2010.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

17. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome.

Inkonsistente resultater: Alvorlig. Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier, Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

18. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Drew 2002, Solomon 2014. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

19. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.**

8 - Melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge i alderen 2-17 år med autisme

Mellem 30 og 70% af alle børn og unge med autisme har søvnevanskeligheder (Deliens et al., 2015). Forældre til børn med autisme op søger ofte hjælp til dette i psykiatrien og hos egen læge. Forbruget af melatonin til denne gruppe er i stigning, og et nyt præparat, Slenyto, er godkendt til populationen. I Danmark er den omhu og samvittighedsfuldhed, der skal udvises ved behandling af børn med melatonin præciseret i Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (VEJ nr 9733 af 09/07/2019). Heraf fremgår det at farmakologisk behandling aldrig er førstevalg ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, og at man generelt skal man være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. Såfremt medikamentel behandling overvejes, skal der være afprøvet relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed, samt foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage inden start af behandlingen. Det er usikkert om behandlingen med melatonin bør tilbydes den pågældende population.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelser i alderen 2-17 år med søvnforstyrrelser, hvor søvnhygieniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før igangssættelse af melatoninbehandling er beskrevet i baggrundsafsnittet.

De søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver melatonin.

Melatoninbehandling skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet 2019).

Melatonin indtages 0,5-1 time inden sengetid. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten, og overveje seponering, hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses en væsentlig reduceret indsovningstid på mellem 23 og 28 minutter og en væsentligt øget søvnlængde på mellem 27 og 75 minutter ved brug af melatonin i tillæg til søvnhygienisk rådgivning sammenlignet med søvnhygienisk rådgivning alene. Melatonin øger sandsynligvis ikke forekomsten af ikke- alvorlige bivirkninger i betydelig grad på kort sigt. De observerede bivirkninger er træthed, opkast, døsigthed, øvre luftvejsinfektioner og humørsvingninger. Der kan være en øget forekomst af døsigthed i dagtimerne ved brug af melatonin.

Det er usikkert, om der er risiko for alvorlige bivirkninger ved melatoninbehandling på længere sigt, da der ikke er randomiserede studier, der har undersøgt dette. Desuden er det usikkert hvilke konsekvenser, der kan være ved en længere behandlingsperiode end den 3 måneders periode, der var angivet i de inkluderede studier. Der er en potentiel øget risiko for forsinket pubertet. (Ref: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Kvaliteten af evidensen

Høj

For de kritiske outcomes indsovningstid og alvorlige bivirkninger efter min. 14 dage (4-13 uger i de inkluderede studier) er den samlede kvalitet af evidensen høj. Der var ingen randomiserede studier der angav forekomsten af alvorlige bivirkninger ved længere opfølgning end 13 uger. Kvaliteten af evidensen for alvorlige bivirkninger ved længste opfølgning (39-52 uger) var meget lav, da der var tale om et enkelt observationel open-label studie, og der måtte derfor nedgraderes for risiko for bias ved manglende blinding samt for få hændelser i et enkelt studie.

På det vigtige outcome ikke- alvorlige bivirkninger ved min. 14 dages opfølgning (4-13 uger i de inkluderede studier) var der moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for upræcist effekttestimat på grund af brede konfidensintervaller. For det vigtige outcome døsigthed i dagtimerne var der moderat tiltro til evidensen, da der måtte nedgraderes for upræcist effekttestimat på grund af få deltagere i et enkelt studie. For det vigtige outcome total sovetid var der høj tiltro til estimatet. For det vigtige outcome søvnkvalitet generelt var

der lav tiltro til estimatet på grund af et alvorligt upræcist effektestimat med få deltagende børn i et enkelt studie.

Samlet set var kvaliteten af evidensen høj.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste forældre og børn/unge med autisme og søvnforstyrrelser, som ikke har haft tilstrækkelig effekt af en velafprøvet søvnhygienisk indsats, vil have lyst til at afprøve behandling med melatonin.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Opstart og behandling med melatonin af børn og unge med autisme skal foregå i børne- og ungdomspsykiatrisk regi eller hos speciallæger i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme. Vedligeholdelsesbehandling kan overtages af den alment praktiserende læge, hvis det sker efter konkret, gensidig aftale og i fortsat samarbejde med speciallægen i børne- og ungdomspsykiatri og eller speciallægen i pædiatri og som nærmere beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning (Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet 2019).

For nogle børn er effekten kortvarig, og behandlingen bør derfor seponeres, hvis der efter 8-12 uger ikke ses nogen klinisk relevant behandlingseffekt.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den væsentlige effekt på reduceret indsovningstid, øget totale sovetid samt sikkerheden i form af de få forekommende alvorlige bivirkninger på kort sigt. Samtidig er der i valget af en svag anbefaling lagt vægt på usikkerheden i den manglende viden om alvorlige bivirkninger over længere tids brug. Desuden er det usikkert, hvilke konsekvenser der kan være ved en længere behandlingsperiode end den 3 måneders periode, der var angivet i de inkluderede studier.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 2-17 år med autisme med og uden komorbide forstyrrelser, og med søvnforstyrrelser, hvor relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed har været afprøvet.

Intervention: Melatonin behandling i tabletform, som doseret efter anvisning, og som add-on til rådgivning og vejledning i søvnhygiejne. Minimum 14 dages intervention.

Sammenligning: Vanlig behandling (søvnhygienisk rådgivning)

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review (Abdelgadir, 2018) af moderat kvalitet (AMSTAR score 8), hvorfra der blev brugt 4 randomiserede forsøg, rapporteret i 5 artikler (Gringas, Cortesi, Garstang, Wright, Maras). En opdateret søgning fandt ingen yderligere studier der passer til populationen. Da det under dataekstraktion blev tydeligt, at rapportering og oplysninger om bivirkninger var yderst sparsom i de inkluderede RCT'er, blev der foretaget en udvidet søgning efter studier der undersøger effekten af og bivirkningerne ved melatonin i en bred pædiatrisk population. Denne søgning resulterede i et systematisk review af høj kvalitet (Parker, 2019), der der bidrog med kilder til 12 RCT'er (Wirojan, Dodge, Cortesi, Hancock, Gringas, Van der Heijden, Arkandi, Jan, Weiss, Jain, Appleton, Wright) der kunne bidrage med data på bivirkninger.

Evidensgrundlaget er således 4 randomiserede forsøg på en autismepopulation med i alt 312 deltagende børn og 12 randomiserede forsøg i bivirkningsanalyserne på en bredere pædiatrisk population med i alt 447 deltagende børn. Flow charts findes her [Indsæt link].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var randomiserede, kontrollerede forsøg. Behandling bestod af melatonin i dosis 2-10 mg i en periode fra 4 -13 uger, og kontrolgrupperne var placebo behandling. De inkluderede populationer bestod af børn og unge med autismespektrumforstyrrelser i alderen 2-17 år. Der blev fundet en væsentlig klinisk relevant effekt på indsovningstid, svarende til en indsovningstid på gennemsnitligt 25 min kortere for melatoningruppen, sammenlignet med placebogruppen, og med høj tiltro til estimatet. På det kritiske outcome alvorlige bivirkninger, hvor populationen ikke udelukkende er børn og unge med autisme, sås der ingen væsentlig forskel i forekomsten mellem melatoningruppen og kontrolgruppen, med høj tiltro til estimatet. De rapporterede alvorlige bivirkninger var migræne og døsighed. For det kritiske outcome alvorlige bivirkninger ved længste follow-up var der ingen randomiserede studier. Et enkelt studie (Maras, 2018) havde fulgt den samme population som rapporteret i Gringas, 2017 og rapporterede alvorlige bivirkninger ved en prospektiv open-label opfølgning af effekten og sikkerheden ved behandlingen efter 52 uger. De rapporterede alvorlige bivirkninger var aggression, oppositionel defiance disorder (adfærdsforstyrrelse) og forstoppelse. De hyppigst rapporterede ikke-alvorlige bivirkninger i open-label opfølgingsperioden 39-52 uger var træthed, opkast, døsighed, øvre luftvejsinfektioner og humørsvingninger. Kvaliteten af evidensen på de kritiske outcomes var samlet set høj for de to rapporterede outcomes indsovningstid og alvorlige bivirkninger ved endt behandling, mens der ingen data var tilgængelige der tillod beregninger for alvorlige bivirkninger ved follow-up længere end 13 uger, og meget lav tiltro til evidensen da dette kun var rapporteret i et observationelt open label studie og der derfor måtte nedgraderes på grund af meget alvorlig risiko for bias ved manglende blinding samt for meget alvorligt upræcist effektestimater. Ifølge den europæiske godkendelsesrapport er en potentiel bivirkning ved brug af melatonin risiko for forsinket pubertet (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf).

På det vigtige outcome ikke-alvorlige bivirkninger ved behandlingsafslutning ved 4-13 uger sås der ingen klinisk relevant forskel i forekomsten mellem de to grupper, med moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. De rapporterede ikke-alvorlige bivirkninger var døsighed, humørsvingninger, udslæt, hoste. Der sås nogen grad af øget hyppighed af døsighed i dagtimerne i melatoningruppen, med moderat tiltro til evidensen da der måtte nedgraderes for upræcist effektestimater på grund af få deltagere i et enkelt studie (Cortesi, 2012). For det vigtige outcome total sovetid sås en klar klinisk relevant effekt med øget sovetid på gennemsnitligt 50 minutter mere i melatoningruppen, sammenlignet med kontrolgruppen, med høj tiltro til evidensen. For det vigtige outcome søvnkvalitet generelt sås der ingen klinisk relevant effekt, med lav tiltro til estimatet på grund af et alvorligt upræcist effektestimater med få deltagende børn i et enkelt studie. Et enkelt studie (Maras) rapporterede forældretrivsel, i ovennævnte open-label opfølgingsstudie, hvor de rapporterede en øget tilfredshed med børnenes søvn. Dette er dog behæftet med stor usikkerhed da der ingen kontrolgruppe var i pågældende studie, og tilfredshed med børns søvn er et del-element i forældretrivsel men ikke et udtømmende mål herfor. Samlet set var kvaliteten af evidens for de vigtige outcomes høj for total sovetid men moderat til lav for de resterende outcomes. Der var ingen studier, der rapporterede livskvalitet eller forælder-og klinikerbedømt funktionsniveau.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Vanlig behandling (søvnhygienisk rådgivning)	Melatonin som add-on til søvnhygienisk rådgivning		
Alvorlige bivirkninger, antal personer (serious adverse events) ¹ Minimum 14. dage 9 Kritisk	Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.64 - 2.02) Baseret på data fra 447 patienter i 7 studier. ² (Randomiserede studier) Opfølgningstid 11 dage-13 uger	82 per 1.000 Forskel: 0 mere per 1.000 (CI 95% 40 færre - 40 mere)	93 per 1.000	Høj 3	Melatonin øger ikke forekomsten af alvorlige bivirkninger ved op til 3 mdr. behandling i betydelig grad

<p>Bivirkninger, antal personer (adverse events)⁴</p> <p>Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.93 (CI 95% 0.09 - 177.66) Baseret på data fra 442 patienter i 6 studier.⁵ Opfølgningstid 4-13 uger</p>	<p>226 per 1.000</p> <p>276 per 1.000</p> <p>Forskel: 40 mere per 1.000 30 færre - 100 mere</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Melatonin øger sandsynligvis ikke forekomsten af bivirkninger ved op til 3 måneders behandling i betydelig grad</p>
<p>Alvorlige bivirkninger, antal personer (serious adverse events)</p> <p>Længste follow-up</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 95 patienter i 1 studier. (Observationelle studier) Opfølgningstid 39-52 uger</p>		<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁷</p>	<p>Et observationelt studie opgjorde forekomsten af alvorlige bivirkninger ved 39-52 uger i melatonin-gruppen (Maras, 2018) (se sammendrag af evidensen). Forekomsten af alvorlige bivirkninger ved follow-up er usikkert.</p>
<p>Døsighed og søvnighed i dagtimer (somnolence)</p> <p>Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.79 (CI 95% 0.82 - 17.54) Baseret på data fra 125 patienter i 1 studier. Opfølgningstid 13 uger</p>	<p>31 per 1.000</p> <p>117 per 1.000</p> <p>Forskel: 86 mere per 1.000 6 færre - 513 mere</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p>	<p>Melatonin øger sandsynligvis forekomsten af døsighed og søvnighed i dagtimer i nogen grad</p>
<p>Total sovetid i minutter (total sleep time)</p> <p>Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Actigraf/søvn dagbog Højere bedre Baseret på data fra: 234 patienter i 2 studier.⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-13 uger</p>	<p>416.23 (gennemsnit)</p> <p>467.22 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 50.99 højere (CI 95% 26.89 højere - 75.1 højere)</p>	<p>Høj¹⁰</p>	<p>Melatonin øger total sovetid væsentligt</p>
<p>Indsovningstid i minutter (sleep onset latency)</p> <p>Minimum 14. dage</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: Actigraf/søvn dagbog Lavere bedre Baseret på data fra: 213 patienter i 2 studier.¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-13 uger</p>	<p>59.13 (gennemsnit)</p> <p>33.49 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 25.64 lavere (CI 95% 28.22 lavere - 23.06 lavere)</p>	<p>Høj¹²</p>	<p>Melatonin reducerer indsovningstid væsentligt</p>
<p>Søvnkvalitet generelt (sleep quality)</p> <p>Minimum 14. dage</p>	<p>Målt med: CSDI, total score Baseret på data fra: 103 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 13 uger</p>	<p>-1.52 (gennemsnit)</p> <p>-2.44 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.92 lavere (CI 95% 1.92 lavere - 0.08 højere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁴</p>	<p>Effekten af melatonin på søvnkvaliteten er usikker (et studie, få patienter)</p>

6 Vigtig			
<p>Forældretrivsel (caregivers wellbeing) Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 16 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3 måneder</p>		<p>1 cross-over studie opgjorde forældretrivsel uden effektopgørelse. Arbejdsgruppen vurderer, at melatonin kan forbedre forældrenes trivsel i nogen grad.</p>
<p>Livskvalitet hos barnet/den unge, forældrebedømt (quality of life, parent rated) Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at melatonin kan forbedre barnets/den unges livskvalitet i nogen grad.</p>
<p>Funktionsniveau hos barnet/den unge, klinikerbedømt (Clinician rated functioning) Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>		CI 95%	<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at melatonin ikke forbedrer klinikerbedømt funktionsniveau væsentligt</p>
<p>Funktionsniveau hos barnet/den unge, forældrebedømt (parent rated functioning) Minimum 14. dage</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at melatonin ikke forbedrer forælderbedømt funktionsniveau væsentligt</p>

1. Absolutte værdier er baseret på baggrund af risk difference analysen
2. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Ardakani 2018, Jain 2016, Gringras 2017, Jan 2000, Appleton 2012, Weiss 2006, Wright 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Brede konfidensintervaller.
4. Absolutte værdier er baseret på baggrund af risk difference analysen

5. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Cortesi 2012, Dodge 2001, Wirojatan 2009, Van der Heijden 2007, Gringras 2017, Hancock 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.
7. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkludert i studiene.
8. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller.
9. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Wright 2011, Gringras 2017, Garstang 2006, Cortesi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj (I²=89%). **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkludert i studiene.
11. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Garstang 2006, Wright 2011, Gringras 2017, Cortesi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkludert i studiene.
13. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Gringras 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Få patienter, et studie.
15. Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Wright 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

9 - 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd

Nogle børn med autismespektrumforstyrrelse udviser svær grad af irritabilitet og aggression/svær adfærdsvanskelighed. Dette kan blive en barriere for trivsel, både for barnet selv samt for familien og omgivelserne, og kan også være en barriere for effekten af andre tiltag. Lavdosis antipsykotisk farmakologisk behandling er blevet anvendt i tilfælde af svær irritabilitet og aggression (Aman et al, 2005).

Risperidon er eneste 2. generations antipsykotika, der er godkendt til kortvarig symptomatisk behandling af aggression og irritabilitet hos børn og unge over 5 år med mental retardering eller nedsat intellektuelt funktionsniveau. Det fokuserede spørgsmål omkring anvendelse af 2. generations antipsykotika til behandlingskrævende aggression hos børn og unge med autisme stilles, da der er bivirkninger forbundet med behandlingen og det er usikkert, hvorvidt denne behandling bør tilbydes populationen.

Svag Anbefaling Mod

Anvend kun efter nøje overvejelse 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd, da der er væsentlige bivirkninger forbundet med behandlingen.

Førstevalget til behandling af irritabilitet, aggression og udadreagerende adfærd hos børn og unge med autisme er nonfarmakologiske pædagogiske og psykologiske tiltag. Såfremt dette er afprøvet uden tilstrækkelig effekt, kan 2. generations antipsykotika dog overvejes. Indikationen for igangsættelsen af denne behandling er svær irritabilitet og aggression, der hæmmer barnets/den unges trivsel og udvikling i øvrigt. Arbejdsgruppen understreger, at autisme alene således ikke er en indikation for behandling med antipsykotika.

Behandling med 2. generations antipsykotika skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Behandlingen skal være kortvarig (< 3 mdr.), og en behandlingsplan inklusiv kontrolopfølgninger for effekt og monitorering af bivirkninger samt plan for seponering skal foreligge ved behandlingsopstart.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der ses nogen klinisk relevant effekt på aggression og irritabilitet. Der ses også nogen effekt på barnets/den unges livskvalitet samt på klinikerbedømt funktionsniveau som rapporteret ved CGI-improvement. Der var få rapporterede alvorlige bivirkninger ved en behandlingstid på 6-8 uger, men dette estimat er usikkert, da der kun var få hændelser rapporteret i to studier. De rapporterede alvorlige bivirkninger var presynkope og aggression. Antipsykotika påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige bivirkninger i betydelig grad ved 6-8 ugers behandling, men arbejdsgruppen har en bekymring for hyppigere frekvens af alvorlige bivirkninger ved længere brug end 3 mdr. På kort sigt ses der ved en behandlingstid på 6-8 uger nogen øget forekomst af ikke-alvorlige bivirkninger, herunder i særdeleshed vægtøgning, men også øget sult, dødsighed, mild sedering, søvnløshed, forstoppelse og hovedpine.

Kvaliteten af evidensen

Lav

For det kritiske outcome aggression og irritabilitet var der moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorligt upræcist effektestimater da den nedre del af konfidensbåndet var uden klinisk relevant effekt. For det kritiske outcome alvorlige bivirkninger ved minimum 4 uger (6-8 uger i pågældende studier) var der moderat tiltro til estimatet, idet der blev nedgraderet for meget alvorligt upræcist effektestimater, da der var meget få hændelser og brede konfidensintervaller.

For det vigtige outcome antal personer med ikke-alvorlige bivirkninger var der høj tiltro til estimatet. For det vigtige outcome antal personer med vægtøgning var moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes på grund af alvorligt upræcist effektestimater, da der var brede konfidensintervaller. For det vigtige outcome klinikerbedømt funktionsniveau, målt som antal personer med CGI-Improvement score 1 eller 2 (much eller very much improved), var der moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller. For det vigtige outcome klinikerbedømt funktionsniveau målt som forandring i CGI-severity var der moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller da der ikke var en klinisk relevant effekt i den nedre del af konfidensbåndet. For de vigtige outcomes livskvalitet og forældretrivsel var der lav tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias, grundet problemer med utilstrækkeligt skjult randomisering og selektiv rapportering af outcome samt alvorligt upræcist effektestimater med få patienter i kun ét studie samt brede konfidensintervaller.

Samlet set var kvaliteten af evidensen lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

For nogle familier, hvor barnet/den unge er svært funktionshæmmet af irriterbarhed og aggression i tillæg til autismespektrumforstyrrelsen og der deraf vil være et højt stressniveau i familien, vil der være en præference for en medicinsk behandling, mens der for flertallet vil være forbehold for at modtage en behandling med bivirkninger på kort sigt som vægtøgning, mild sedering og dødsghed.

Andre overvejelser

Ifølge Sundhedsstyrelsens behandlingsvejledning for medikamentel behandling for børn og unge med psykiske forstyrrelser skal behandling med antipsykotiske lægemidler altid varetages af en speciallæge i børn- og ungdomspsykiatri, også ved vedligeholdelsesbehandling af stabil sygdom. Speciallæger i pædiatri, med særlige kompetencer inden for neuropsykiatriske sygdomme, kan dog anvende antipsykotiske lægemidler som led i behandlingen af vedvarende svær aggression eller selvskadende adfærd hos børn og unge med udviklingsforstyrrelser eller mental retardering, hvor anden behandling ikke har haft effekt (Vejledning i Medikamentel Behandling af Børn og Unge med Psykiske Lidelser, Sundhedsstyrelsen, 2019).

Medikamentel behandling med 2. generations antipsykotika til vedvarende aggression og irriterbarhed er en korttidsbehandling. Forud for opstart af medikamentel behandling skal der foreligge en behandlingsplan med henblik på udtrækning og seponering. Derudover skal der foreligge en grundig udredning, der er baseline for opfølgningen med fastlagte kontroller 2, 4, 8 og 12 uger efter opstart, hvor speciallægen skal sikre at der ved hvert besøg foretages en vurdering af:

- Behandlingseffekt
- Vægt
- Udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger

Efter hver kontrol og vurdering skal speciallægen tage stilling til den fortsatte medikamentelle behandling.

Efter 4 og 12 uger vurderes desuden blodtryk, fastblodsukker/Hba1c og lipider.

Speciallægen skal ved opstart af behandling sørge for, at der i relevant omfang fastlægges en plan for barnet eller den unges kost og fysiske aktivitet.

Rationale

Der er i formuleringen af den svage anbefaling imod 2. generations antipsykotisk behandling af aggression og irriterbarhed hos børn og unge med autisme lagt vægt på effekten på aggressionen og irriterbarheden, sammenholdt med forekomsten af alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger, herunder især den øgede risiko for vægtøgning, samt usikkerheden omkring langtidsvirkningerne af behandlingen. Arbejdsgruppen understreger, at behandlingen først bør overvejes når nonfarmakologiske tiltag er afprøvede og har haft utilstrækkelig effekt.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i aldersgruppen 5-17 år med autismespektrumforstyrrelser med og uden komorbiditet og med behandlingskrævende irriterbarhed og/eller aggression.
- Intervention:** 2. generations antipsykotika
- Sammenligning:** Ingen antipsykotika

Sammenfatning**Litteratur:**

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 1 systematisk review af høj kvalitet (Alfageh, 2019), der bidrog med kilder til 6 RCT'er (Hollander, 2006, Ichikawa, 2017, Kent, 2013, Markus, 2009, McCracken, 2002, Shea, 2004) publiceret i 10 artikler (. En opdateret søgning fandt ingen nye studier. Evidensgrundlaget er således 6 randomiserede forsøg publiceret i 10 artikler. Flow charts findes her [Indsæt link].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede 6 studier var randomiserede, kontrollerede forsøg. Interventionerne bestod af 2. generations antipsykotika, hvoraf 3 studier undersøgte risperidon (Kent, McCracken, Shea), 2 studier undersøgte aripiprazol (Ichikawa, Marcus) og et studie (Hollander) undersøgte olanzapin. Sammenligningsgruppen modtog placebo. Varigheden af interventionen var 6 uger i et studie (Kent) og 8 uger i de resterende studier. I alt deltog 579 børn/unge med autisme og irritabilitet og aggression i alderen 5-17 år.

Ved gennemgang af studierne sås det, at aggression og irritabilitet blev afrapporteret under samme outcome (ABC-Irritability subscale), hvorfor dette outcome blev anvendt som kritisk outcome og også indbefatter forælderapporteret aggression outcome, da ABC er forældrebedømt. For dette outcome sås der en reduktion af aggression og irritabilitet af nogen klinisk relevans, med moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorligt upræcist effektestimat da den nedre del af konfidensbåndet var uden klinisk relevant effekt. For det kritiske outcome alvorlige bivirkninger ved minimum 4 uger var der ingen klinisk relevant forskel på forekomsten af personer med alvorlig bivirkninger mellem antipsykotika og placebo, med moderat tiltro til estimatet, idet der blev nedgraderet for meget alvorligt upræcist effektestimat, da der var meget få hændelser og brede konfidensintervaller. De rapporterede alvorlige bivirkninger var presynkope og aggression. Det kritiske outcome alvorlige bivirkninger ved længste opfølgningstid er lagt sammen med dette outcome, da 8 uger var den længste opfølgningstid i de inkluderede studier. Medikamentel behandling med 2. generations antipsykotika er en korttidsbehandling, og bør således ikke pågå i længere tid, hvorfor langtidsbivirkninger ikke bør opstå for denne population. Arbejdsgruppen har en bekymring for alvorlige bivirkninger ved længere tid (> 3 mdr.) brug af antipsykotisk behandling i forhold til øget forekomst af alvorlige bivirkninger.

For det vigtige outcome antal personer med ikke-alvorlige bivirkninger var der nogen hyppigere forekomst i antipsykotikagruppen, med høj tiltro til estimatet. De hyppigst rapporterede ikke-alvorlige bivirkninger var vægtøgning, øget sult, døsigthed, mild sedering, søvnløshed, forstoppelse, hovedpine. For det vigtige outcome antal personer med vægtøgning var der klar klinisk relevant effekt favoriserende placebogruppen, med moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes på grund af alvorligt upræcist effektestimat da der var brede konfidensintervaller.

Samlet set var kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes lav til moderat.

For det vigtige outcome klinikerbedømt funktionsniveau, målt som antal personer med CGI- Improvement score 1 eller 2 (much eller very much improved) var der en klar klinisk relevant forskel, favoriserende antipsykotisk behandling. Her var der moderat tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller. For det vigtige outcome klinikerbedømt funktionsniveau målt som forandring i CGI-severity var der nogen klinisk relevant effekt, med moderat tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes alvorligt upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller da der ikke var en klinisk relevant effekt i den nedre del af konfidensbåndet.

For det vigtige outcome livskvalitet var der nogen klinisk relevant effekt favoriserende antipsykotika, med lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes alvorlig risiko for bias da der var problemer med utilstrækkeligt skjult randomisering og selektiv rapportering af outcome samt alvorligt upræcist effektestimat da der var få patienter i kun et studie og brede konfidensintervaller. For forældretrivsel var der ingen betydelig klinisk relevant effekt, med lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes alvorlig risiko for bias da der var problemer med utilstrækkeligt skjult randomisering og selektiv rapportering af outcome samt alvorligt upræcist effektestimat da der var få patienter i kun et studie.

Kvaliteten af evidensen var for de vigtige outcomes var samlet set moderat til lav.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen antipsykotika	2. generations antipsykotika		
Antal personer med ikke- alvorlige bivirkninger (Number of persons with	Relative risiko 1.15 (CI 95% 1.01 - 1.3) Baseret på data fra 483 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger	753 per 1.000	866 per 1.000	Høj 2	Antipsykotika øger antal personer med ikke- alvorlige bivirkninger i nogen grad indenfor 8 ugers behandling.
		Forskel: 113 mere per 1.000 (CI 95% 8 mere - 226 mere)			

<p>non-serious adverse events) Minimum 4 uger</p>			
<p>6 Vigtig</p>			
<p>Antal personer med alvorlige bivirkninger (Number of persons with serious adverse events) Minimum 4 uger</p>	<p>Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.16 - 3.62) Baseret på data fra 504 patienter i 4 studier.³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6-8 uger</p>	<p>11 per 1.000</p> <p>8 per 1.000</p> <p>Forskel: 3 færre per 1.000 (CI 95% 9 færre - 29 mere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁴</p> <p>Antipsykotika påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige bivirkninger i betydelig grad ved 6-8 ugers behandling. Arbejdsgruppen har en bekymring for alvorlige bivirkninger ved længere brug end 3 mdr.</p>
<p>9 Kritisk</p>			
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (Clinician rated functioning). Number of persons with CGI-improvement, much eller very-much improved (score of 1 or 2).</p>	<p>Relative risiko 4.33 (CI 95% 1.97 - 9.54) Baseret på data fra 178 patienter i 2 studier.⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger</p>	<p>144 per 1.000</p> <p>624 per 1.000</p> <p>Forskel: 480 mere per 1.000 (CI 95% 140 mere - 1,230 mere)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p> <p>Antipsykotika forbedrer klinikerbedømt funktionsniveau væsentligt ved en behandlingstid på 8 uger.</p>
<p>Minimum 4 uger</p>			
<p>6 Vigtig</p>			
<p>Antal personer med vægtøgning (number of persons with weightgain) Minimum 4 uger</p>	<p>Relative risiko 1.96 (CI 95% 0.86 - 4.47) Baseret på data fra 494 patienter i 5 studier.⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6-8 uger</p>	<p>40 per 1.000</p> <p>78 per 1.000</p> <p>Forskel: 38 mere per 1.000 (CI 95% 6 færre - 139 mere)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p> <p>Antipsykotika øger sandsynligvis antal personer med vægtøgning væsentligt inden for 6-8 ugers behandling.</p>
<p>6 Vigtig</p>			
<p>Aggression og irritabilitet (aggression and irritability) Minimum 4 uger (Min. 4 weeks)</p>	<p>Målt med: ABC-irritability subscale Skala: 0-45 Lavere bedre Baseret på data fra: 366 patienter i 4 studier.⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6-8 uger</p>	<p>-3.5 (gennemsnit)</p> <p>-10.2 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 6.7 lavere (CI 95% 9.6 lavere - 3.81 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁰</p> <p>Antipsykotika nedsætter sandsynligvis aggression og irritabilitet i nogen grad indenfor 6-8 ugers behandling.</p>
<p>9 Kritisk</p>			

<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (Clinician rated functioning) Minimum 4 uger (Min. 4 weeks)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: CGI-severity Skala: 1-7 Lavere bedre Baseret på data fra: 412 patienter i 4 studier.¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 6-8 uger</p>	<p>0.7 (gennemsnit)</p> <p>-1.2 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.5 lavere (CI 95% 0.73 lavere - 0.28 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹²</p>	<p>2. generations antipsykotika medfører sandsynligvis nogen forbedring af klinikerbedømt funktionsniveau</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Minimum 4 uger (Min. 4 weeks)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: PedsQL Skala: 0-92 Højere bedre Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger</p>	<p>0 (gennemsnit)</p> <p>11.4 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 11.4 højere (CI 95% 6.1 højere - 16.7 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁴</p>	<p>Antipsykotika øger muligvis livskvalitet i nogen grad</p>
<p>Forældretrivsel (Parental wellbeing) Minimum 4 uger (Min. 4 weeks)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Caregiver Strain Questionnaire Skala: 0-84 Lavere bedre Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 8 uger</p>	<p>0 (gennemsnit)</p> <p>-1.9 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 1.9 lavere (CI 95% 2.7 lavere - 1.1 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁶</p>	<p>Antipsykotika påvirker muligvis ikke forældretrivsel i betydelig grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Ichikawa 2017, Kent 2013, Marcus 2009, Shea 2004.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Selektiv rapportering af outcome, på grund af andre risiko for bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Ichikawa 2017, Kent 2013, Marcus 2009, McCracken 2002.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkludert i studiene, Brede konfidensintervaller.

5. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: McCracken 2002, Shea 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkludert i studiene, Brede konfidensintervaller.

7. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Hollander 2006, Ichikawa 2017, Kent 2013, Marcus 2009, Shea 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome, på grund af risiko for bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

9. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Kent 2013, McCracken 2002, Ichikawa 2017, Shea 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Brede konfidensintervaller.

11. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Ichikawa 2017, Kent 2013, Hollander 2006, Marcus 2009.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome, på grund af risiko for anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller.

13. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Marcus 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller.

15. Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Marcus 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome, på grund af risiko for anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.

10 - Gluten og casein eliminationsdiæt til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme

Interessen for tarmsystemet, og dennes betydning for autisme og de former for adfærd der karakteriserer forstyrrelsen, har længe været diskuteret, herunder betydningen af gluten og casein. Teorier om virkningsmekanismer omfatter bl.a. at peptiderne fra gluten og casein formodes at øge aktiviteten i det opioide system, hvilket igen formodes at give udslag i forstyrret social adfærd og i gastrointestinale gener (Gougou et al., 2018). Behandlingen er ressourcekrævende for barnet/den unge og familien, og effekten samt ledsagevirkningerne af gluten-og caseineliminationsdiæt er usikker.

Stærk Anbefaling Mod

Anvend ikke gluten- og caseineliminationsdiæt til børn og unge med autisme i aldersgruppen 3-17 år som via diagnostisk anamnese, generel klinisk undersøgelse, samt allergitestning ikke har indikationen cøliaki og/eller intolerance for mælkeprotein (casein).

Behandlingen lader ikke til at have effekt på kernesymptomer eller funktionsniveau, og kan være indgribende for både barnet/den unge selv samt familien.

Arbejdsgruppen understreger, at autisme alene ikke er en indikation for kostændringer. Børn og unge med autisme anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Studierne viser ingen effekt på kernesymptomer, adfærdsvanskeligheder eller funktionsniveau, og der er høj grad af usikkerhed på grund af meget lav tiltro til evidensen. Diæten kan medføre nogen øget forekomst af gastrointestinale skadevirkninger, og kostændringen kan være indgribende for denne population, der i forvejen kan have tendens til selektivt spisemønster og risiko for fejlnæring.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

For det kritiske outcome klinikerbedømte kernesymptomer er tiltroen til evidensen meget lav, da der er nedgraderet for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten samt ufuldstændige data på grund af et stort frafald, alvorlig inkonsistente resultater på grund af høj heterogenitet, manglende overførbarhed i alvorlig grad på grund af utilstrækkelig tidsramme i 4 ud af 6 studier samt alvorligt upræcist effekttestimat på grund af få deltagende børn (> 100) i analysen.

For antal personer med skadevirkninger var der lav tiltro til estimatet på grund af nedgradering for risiko for bias med manglende blinding samt uforklaret frafald samt for manglende overførbarhed med for kort tidsramme og for upræcist effekttestimat. For de øvrige vigtige outcomes var der meget lav tiltro til estimateterne, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, utilstrækkelig skjult randomisering samt ufuldstændige data på grund af et stort frafald, manglende overførbarhed i alvorlig grad på grund af utilstrækkelig tidsramme samt alvorligt upræcist effekttestimat på grund af få deltagende børn i analysen.

Arbejdsgruppens kliniske erfaring er, at kostændringen ikke har væsentlig indflydelse på kernesymptomer, funktionsniveau eller adfærdsvanskelighed.

Samlet set var kvaliteten af evidensen meget lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinelimination kan være præferencefølsomt. Nogle familier vil have præference for at afprøve en kostintervention, mens størstedelen af børn/unge og deres familier vil opfatte det indgribende og ressourcekrævende.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på den manglende evidens for effekt på kernesymptomer, funktionsniveau eller adfærdsvanskeligheder, og der kan være bivirkninger forbundet med interventionen. Samtidig er det en ressourcekrævende

behandling for både børnene/de unge og forældrene, da børn/unge med autismespektrumforstyrrelser i forvejen kan have tendens til et selektivt spisemønster og derfor være i risiko for fejlernæring. De fleste børn/unge og deres forældre forventes at ville opfatte kostændringen som indgribende i hverdagen, og det er arbejdsgruppens vurdering at de fleste vil takke nej til behandlingen ved information om den manglende behandlingseffekt. Børn og unge med autisme anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Børn og unge med autisme i alderen 3-17 år med autisme med og uden komorbide vanskeligheder
Intervention:	Eliminationsdiæt med elimination af både gluten og casein, af min. 6 måneders varighed
Sammenligning:	Ingen behandling - vanlig kost

Sammenfatning

Litteratur:

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 3 systematiske reviews (Brondino, 2015, Elder, 2015 og Piwovarczyk, 2018) der blev brugt til at lokalisere referencer på 5 randomiserede forsøg (Elder, 2006, Johnson, 2011, Knivsberg, 2002, Navarro, 2015, Whiteley, 2010). Herfra blev suppleret med 1 randomiseret forsøg (Gonzalez-Domenech, 2019) fra en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 6 randomiserede forsøg publicerede i 6 artikler. Flow charts findes her [[Indsæt link](#)].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede 6 studier var randomiserede kontrollerede forsøg. Interventionerne bestod af elimination af gluten-og casein fra kosten, der varierede i varighed, fra 4 uger til 1 år. I alt deltog 178 børn/unge i aldersgruppen 2-18 år.

Sammenligningsgruppen var placebo i et af studierne (Elder, 2006), almindelig kost i 3 studier (Knivsberg, Whiteley, Gonzales-Domenech) og sund kost uden sukker i et studie (Johnson, 2011).

For det kritiske outcome klinikerbedømte kernesymptomer sås der en usikker og klinisk ikke relevant effekt (SMD på -0.31 [95% CI: -0.89, 0.27], hvilket svarer til en mean difference på 0.2 [95% CI: -0.58, 0.17] på en ADOS skala beregnet ud fra kontrolgruppens final SD i Whiteley 2010), med meget lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt ufuldstændige data på grund af et stort frafald, alvorlig inkonsistente resultater på grund af høj heterogenitet, manglende overførbare i alvorlig grad på grund af utilstrækkelig tidsramme i 2 ud af 4 studier inkluderet i denne analyse samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn (> 100) i analysen. Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome er således samlet set meget lav.

For de vigtige outcomes antal personer med bivirkninger og antal personer med gastrointestinale gener sås der nogen øget forekomst i gluten-og caseineliminationsbehandlingsgruppen, men med meget lav tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, samt ufuldstændige data på grund af et stort frafald, manglende overførbare i alvorlig grad på grund af utilstrækkelig tidsramme samt alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagende børn (> 100) i analysen, og for antal personer med bivirkninger, for alvorlig inkonsistente resultater på grund af høj heterogenitet. Det er altså usikkert om gluten-og caseinfri kost øger forekomsten af bivirkninger på grund af den meget lave tiltro til estimatet.

Tilsvarende sås der ingen klinisk relevant effekt på hverken forældrebedømt funktionsniveau eller adfærdsvanskelighed, men med meget lav tiltro til estimatet for begge outcomes. For forældrebedømt funktionsniveau måtte der nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding af deltagere og bedømmere og mulig selektiv rapportering af outcomes, samt meget alvorligt upræcist effektestimater med få (55) deltagere i et enkelt studie. For forældrebedømt funktionsniveau måtte der nedgraderes for de samme parametre, som for ovenstående, samt yderligere for manglende overførbare i den utilstrækkelige tidsramme for måling af effekten i studierne. For vægtændring, målt som body mass index (BMI, kg/m²), var der ingen klinisk relevant effekt, med meget lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias, idet både generering af randomiseringssekvensen og den skjulte allokering af deltagere var mangelfuld, samt for meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagere i et enkelt studie.

Samlet set var kvaliteten af evidensen på tværs af både kritiske og vigtige outcomes meget lav.

Der var ingen studier, der rapporterede forældrebedømte autisme kernesymptomer, klinikerbedømt funktionsniveau, klinikerbedømt adfærdsvanskeligheder, livskvalitet eller forældretrivsel. Det er arbejdsgruppens vurdering, at interventionen ingen effekt har på forældrebedømte autisme kernesymptomer, klinikerbedømt funktionsniveau eller klinikerbedømt adfærdsvanskeligheder. Arbejdsgruppen vurderer derimod, at interventionen kan have en negativ effekt på både

forældretrivsel og livskvaliteten for børnene/de unge, da det vurderes at interventionen er ressourcekrævende og kan have negativ indflydelse på et kostmønster hos en gruppe af børn/unge, der i forvejen er selektivt spisende.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Vanlig kost	Gluten- og caseinfri kost		
<p>Antal personer med gastrointestinale gener (Number of persons with gastrointestinal discomfort) Min. 6 mdr (Min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.33 (CI 95% 0.69 - 7.9) Baseret på data fra 22 patienter i 1 studier.¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3 mdr</p>	<p>214 per 1.000</p> <p>Forskel: 285 mere per 1.000 (CI 95% 66 færre - 1,477 mere)</p>	<p>499 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat²</p>	<p>Vi er usikre på forekomsten af gastrointestinale gener som følge af gluten-og caseinfri diæt</p>
<p>Bivirkninger, antal personer³ Min. 6 mdr. (Min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.89 (CI 95% 1.11 - 3.21) Baseret på data fra 94 patienter i 2 studier.⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr</p>	<p>146 per 1.000</p> <p>Forskel: 230 mere per 1.000 (CI 95% 260 færre - 720 mere)</p>	<p>276 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias⁵</p>	<p>Gluten- og caseinfri kost øger muligvis forekomsten af bivirkninger i nogen grad</p>
<p>Klinikerbedømte autisme kernesymptomer (Clinician rated core symptoms) Min. 6 mdr (Min. 6 months)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 120 patienter i 4 studier.⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-12 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.31 lavere (CI 95% 0.89 lavere - 0.27 højere)</p>		<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁷</p>	<p>Vi er usikre på effekten af gluten-og caseinfri kost på klinikerbedømte autisme kernesymptomer. Den afrapporterede SMD svarer til en MD på 0.2 [95% CI: -0.58, 0.17] på en ADOS skala. Det er arbejdsgruppens erfaring, at kostændringen ikke har væsentlig effekt på kernesymptomerne.</p>
<p>Forældrebedømt funktionsniveau (Parent rated)</p>	<p>Målt med: VABS Daily Living Højere bedre</p>	<p>0.93 (gennemsnit)</p>	<p>1.54 (gennemsnit)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko</p>	<p>Det er usikkert hvorvidt gluten-og caseinfri kost påvirker</p>

<p>functioning) Min 6 mdr. (Min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 55 patienter i 1 studier.⁸ (Randomiserede studier)</p> <p>Opfølgningstid 12 mdr.</p>	<p>Forskel: MD 0.61 højere (CI 95% 5.92 lavere - 7.14 højere)</p>	<p>for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁹</p>	<p>forældrebedømt funktionsniveau. Det er arbejdsgruppens erfaring, at kostændringen ikke har væsentlig effekt på funktionsniveauet.</p>
<p>Forældrebedømte adfærdsvanskelighed (Parent rated conduct problems) Min. 6 mdr. (min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: CBCL Aggression subscale Skala: 0-36 Lavere bedre</p> <p>Baseret på data fra: 22 patienter i 1 studier.¹⁰ (Randomiserede studier)</p> <p>Opfølgningstid 3 mdr.</p>	<p>57.3 (gennemsnit) 59.1 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 1.8 højere (CI 95% 6.56 lavere - 10.16 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹¹</p>	<p>Det er usikkert hvorvidt gluten- og caseinfri kost påvirker forældrebedømte adfærdsvanskelighed. Det er arbejdsgruppens erfaring, at kostændringen ikke har væsentlig effekt på adfærdsvanskelighed.</p>
<p>Vægt (Weight) Min. 6 mdr. (Min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: BMI (kg/m²)</p> <p>Baseret på data fra: 63 patienter i 1 studier.¹² (Randomiserede studier)</p>	<p>18.4 (gennemsnit) 18.7 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.3 højere (CI 95% 1.81 lavere - 2.41 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater¹³</p>	<p>Vi er usikre på effekten af gluten-og caseinfri kost på BMI</p>
<p>Forældrebedømte autisme kernesymptomer (Parent rated core symptoms) Min 6 mdr. (Min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinfri kost sandsynligvis ikke reducerer forældrebedømte autisme kernesymptomer i betydelig grad.</p>
<p>Klinikerbedømt funktionsniveau (Clinician rated functioning) Min 6. mdr. (min. 6 months)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinfri kost sandsynligvis ikke reducerer klinikerbedømt funktionsniveau i betydelig grad.</p>
<p>Klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder (Clinician rated conduct problems) Min. 6 mdr. (Min. 6 months)</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinfri kost sandsynligvis ikke reducerer klinikerbedømte</p>

6 Vigtig		adfærdsvanskeligheder i betydelig grad.
Livskvalitet (Quality of Life) Min. 6 mdr. (Min. 6 months)	CI 95%	Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinfri kost sandsynligvis reducerer livskvaliteten i betydelig grad.
6 Vigtig		
Forældretrivsel (Parental wellbeing) Min. 6 mdr. (Min. 6 months)	CI 95%	Det er arbejdsgruppens vurdering, at gluten-og caseinfri kost sandsynligvis reducerer forældretrivlsen i betydelig grad.
6 Vigtig		

- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Johnson 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studierne, Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller.
- Absolutte værdier er baseret på baggrund af risk difference analysen
- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Johnson 2011, Whiteley 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studierne.
- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Knivsberg 2002, Whiteley 2010, Elder 2006, Gonzalez Domenech 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studierne. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Whiteley 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studierne, Kun data fra ét studie.
- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Johnson 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorlig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Få patienter (<100)/(100-300) inkludert i studierne, Kun data fra ét studie.
- Systematisk oversigtsartikel [9] med inkluderede studier: Gonzalez Domenech 2019. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

13. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering. **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.

11 - Neurofeedback til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme

Nogle forældre efterspørger behandling med electroencefalografisk (EEG) neurofeedback træning til børn og unge med autisme. Behandlingen tilstræber at reorganisere barnets/den unges opmærksomhed, aktivitetsniveau og regulering via feedback mellem elektroder tilkoblet barnet samt den skærm, som barnet kigger på. Over tid formodes denne feedback at regulere barnets opmærksomhed, hvilket igen formodes at kunne generaliseres videre til barnets færden uden for den ramme, som barnet modtager neurofeedback i (Holtmann et al., 2011). Behandlingen udbydes flere steder i privat regi som et supplement til eller erstatning af farmakologisk behandling, samt i enkelte kommuner. Der er usikkerhed om effekten af behandlingen og bivirkninger herved.

Stærk Anbefaling Mod

Tilbyd ikke neurofeedback til børn og unge med autisme i aldersgruppen 3-17 år

De inkluderede studier viser ingen effekt på funktionsniveau, autismerkernesymptomer eller eksekutive funktioner. Det er usikkert, hvad skadevirkningerne af interventionen er, og behandlingen er krævende for børnene/de unge og deres forældre.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Der sås ingen gavnlige effekter af behandlingen, hvilket sammenholdt med den store usikkerhed omkring skadevirkninger og den tidskrævende behandling for både børnene/de unge og deres forældre samlet set peger på flere ulemper end gavnlige virkninger. Det store frafald i studierne tyder på, at det er svært at fastholde deltagerne og dermed gennemføre behandlingen.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome forældrebedømt funktionsniveau var meget lav, da der måtte nedgraderes for meget alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding, skjult randomisering, stort uforklaret frafald og et meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller og kun få deltagende (35 børn) i det ene studie der rapporterede dette outcome. Tilsvarende var kvaliteten af evidensen på de vigtige outcomes kliniker-og forældrebedømt funktionsniveau og på eksekutive funktioner meget lav, da der måtte nedgraderes for meget alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding, skjult randomisering, stort frafald og manglende rapportering og et meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller og kun få deltagende børn.

Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav.

Patientpræferencer

We expect few to want the intervention

Nogle familier kan umiddelbart have præference for at ville afprøve interventionen, men det er arbejdsgruppens opfattelse, at de fleste vil afslå ved information om den manglende evidens for effekten. Behandlingen kræver overskud fra familierne, både tidsmæssig og økonomisk, og det er arbejdsgruppens vurdering, at de ressourcer samlet set kan anvendes bedre på en behandling, der er effektiv og hvor skadevirkningerne er kendte.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

Der er væsentlige problemer i at private udbydere kan have kommercielle interesser i at tilbyde behandlingen til en sårbar gruppe af forældre, der ønsker at hjælpe deres børn/unge med gennemgribende udviklingsforstyrrelser bedst muligt.

Rationale

I formuleringen af anbefalinger er der lagt vægt på, at de inkluderede studier ikke har vist effekt på funktionsniveau, kernesymptomer eller eksekutive funktioner, dog med stor usikkerhed på grund af meget lav tiltro til evidensen. Det er usikkert, hvad forekomsten af skadevirkninger er, og ingen af de inkluderede studier undersøgte effekten på opmærksomhed, adfærdforstyrrelser og livkvalitet. Enkelte familier kan umiddelbart have præference for at ville afprøve interventionen, men det er arbejdsgruppens opfattelse at de fleste ville afslå ved information om den manglende evidens for effekten. Dette skal sammenholdes med, at det samlede ressourceforbrug i forhold til økonomi, tid, samt barnets/den unges motivation til at skulle sidde

stille og modtage en behandling, evt. i en fremmed setting, er problematisk. Det er arbejdsgruppens vurdering, at de ressourcer kan anvendes bedre på en effektiv behandling, hvor skadevirkningerne er kendte.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i aldersgruppen 3-17 år med autismespektrumforstyrrelser med og uden komorbiditet
- Intervention:** Alle former for neurofeedback, hvor der sker en elektronisk stimulation af hjernen, uanset dosis og varighed.
- Sammenligning:** Vanlig behandling

Sammenfatning

Litteratur

Der fandtes ingen systematiske reviews, der kunne besvare vores fokuserede spørgsmål. Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 5 randomiserede kontrollerede forsøg (Pineda, Carrick, Kouijzer 2010, 2012 og Jaruezewitch, 2002). De 4 randomiserede forsøg (Pineda, Carrick, Kouijzer 2010 og 2013) er fundet i en systematisk litteratursøgning, og det sidste randomiserede studie (Jaruezewitch 2002) er fundet ved gennemgang af de første fire studier. Flow charts findes her [[Indsæt link](#)].

Gennemgang af evidensen

De inkluderede studier var randomiserede kontrollerede forsøg. Interventionen bestod af neurofeedback leveret ved et auditorisk neurofeedbackapparat (Menthe device) i et studie (Carrick et al, 2018), og med elektroder placeret på barnets kranie i de resterende 4 studier. Varigheden af behandlingen var 10 uger til 5 mdr. til en population af børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse. I alt 106 børn deltog i de 5 studier. Sammenligningsgruppen var passiv kontrol i to af studierne (Kuijzer, 2010, Pineda, 2008) og sham-neurofeedback som placebogruppe i resterende studier. Der var ingen klinisk relevant effekt på det kritiske outcome forældrebedømt funktionsniveau, med meget lav tiltro til estimatet da der måtte nedgraderes for meget alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding, skjult randomisering, stort uforklaret frafald og et meget alvorligt upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller og kun få deltagende (35 børn) i et enkelt studie. Kvaliteten af det kritiske outcome var derfor meget lav. Der sås tilsvarende ingen klinisk relevante effekter på de vigtige outcomes kliniker-eller forældrebedømt funktionsniveau eller på eksekutive funktioner, igen med en meget lav tiltro til evidensen da der måtte nedgraderes for meget alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding, skjult randomisering, stort frafald og manglende rapportering og et meget alvorligt upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller og kun få deltagende børn. Der var ingen studier, der rapporterede skadevirkninger, forældre-eller klinikerbedømt adfærdsforstyrrelse, opmærksomhed målt ved ratingscale eller livskvalitet. Kvaliteten af evidensen for de vigtige outcomes var samlet set meget lav.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Vanlig behandling	Neurofeedback		
Skadevirkninger (Adverse events) Behandlingsafslutning (End of Treatment) 6 Vigtig					Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert hvorvidt der er skadevirkninger forbundet med interventionen

<p>Forældrebedømt funktionsniveau (parent rated functioning) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: QAFB Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 34 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>34.41 (gennemsnit)</p> <p>34.47 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.06 højere (CI 95% 7.68 lavere - 7.8 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²</p>	<p>Det er usikkert, om neurofeedback forbedrer forældrebedømt funktionsniveau</p>
<p>Forældrebedømte kernesymptomer (parent rated core symptoms) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 54 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12-20 uger</p>	<p>Forskel: SMD 0.1 lavere (CI 95% 0.64 lavere - 0.43 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁴</p>	<p>Det er usikkert, om neurofeedback forbedrer forældrebedømte kernesymptomer</p>
<p>Klinikerbedømte kernesymptomer (Clinician rated cores symptoms) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: ABC TOTAL Skala: 0-174 Lavere bedre Baseret på data fra: 34 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>75.35 (gennemsnit)</p> <p>73.82 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 4.53 lavere (CI 95% 11.83 lavere - 2.77 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶</p>	<p>Det er usikkert, om neurofeedback forbedrer klinikerbedømte kernesymptomer</p>
<p>Eksekutiv funktion (Executive functioning) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: BRIEF global executive composite (GEC) Lavere bedre Baseret på data fra: 34 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid 12 uger</p>	<p>64.92 (gennemsnit)</p> <p>65.75 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 0.83 højere (CI 95% 8.29 lavere - 9.95 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸</p>	<p>Det er usikkert, om neurofeedback forbedrer eksekutiv funktion</p>
<p>Forældrebedømte adfærdsvanskeligheder (Parent rated conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at neurofeedback sandsynligvis ikke reducerer forældrebedømte adfærdsvanskeligheder i betydelig grad.</p>
<p>Klinikerbedømt adfærdsvanskeligheder (Clinician rated)</p>		<p>CI 95%</p>		<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at neurofeedback</p>

<p>conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>sandsynligvis ikke reducerer klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder i betydelig grad.</p>
<p>Opmærksomhed som målt ved rating scale (Attention as measured by rating scale) Minimum 6 mdr follow up (minimum 6 months follow up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>CI 95%</p>	<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at neurofeedback sandsynligvis ikke øger opmærksomheden som målt ved rating scale i betydelig grad.</p>
<p>Livskvalitet (Quality of Life) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>CI 95%</p>	<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert hvorvidt neurofeedback påvirker livskvaliteten.</p>

- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Carrick 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, på grund af interessekonflikt. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Kouijzer 2010, Carrick 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Carrick 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, på grund af interessekonflikt. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Carrick 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, på grund af interessekonflikter. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie.

12 - Baggrund

Autismespektrumforstyrrelse er en udviklingsforstyrrelse, der er karakteriseret ved kvalitativt forstyrret adfærd inden for kerneområderne socialt samspil og kommunikation samt en adfærd, der er karakteriseret ved et mønster af begrænset, stereotyp og repetitive handlinger og interesser. Forstyrrelserne er vedvarende og gennemgribende og påvirker barnets/den unges funktion bredt i alle sammenhænge i livet. Symptomerne skal være tilstede tidligt i barnets udvikling, men kan vise sig mere manifesteret når kravene til barnet/den unge overstiger ressourcerne og/eller når de til lærte kompenseringer strategier ikke længere er tilstrækkelige.

I Danmark anslås det, at omkring 1 % af befolkningen har autisme (Atladottir et al, 2012), hvilket tilsvarende prævalensen på verdensplan (Lyal et al, 2017). Flere drenge end piger bliver diagnosticeret med autismespektrumforstyrrelser, med en omtrentlig kønsratio på 4 drenge pr. 1 pige diagnosticeret (Fombonne, 2009, Werling, 2013).

At autisme er en spektrumforstyrrelse afspejles i den høje grad af heterogenitet blandt de børn og unge, der har diagnosen. Sværhedsgraden af autismsymptomerne varierer meget på tværs af populationen, ligesom der er stor forskel på sproglig udvikling og begavelse. Estimer for prævalensen af mental retardering varierer meget, men det anslås at 11 - 65 % af børn i skolealderen med autismespektrumforstyrrelser også har mental retardering (Autism and developmental disabilities, 2012; Baron Cohen et al., 2001).

Andre hyppige ledsagende komorbide tilstande er især ADHD, men også angst og depression, sidstnævnte især med opstart i de tidlige ungdomsår. Yderligere ses der ofte tics, Tourette og OCD (Simonoff, 2008). Andre følgevanskeligheder kan være irritabilitet og selvskadende, tvangspræget adfærd, søvnevanskeligheder, forsinket sprog og selektivt spisemønster.

Prognostisk ses der for børn og unge med autismespektrumforstyrrelser hovedsagelig livslang funktionshæmning, men det kliniske billede og funktionsniveauet kan ændre sig over tid.

Der findes ingen kurativ behandling for autisme, og vanlig behandling af barnets/den unges trivsel og udvikling varierer på tværs af regioner. Som udgangspunkt indbefatter vanlig behandling udredning, psykoedukation til forældre og evt barnet/den unge selv, samt en specialpædagogisk indsats.

Søvnfremmende tiltag og søvnhygiejne

Mellem 30 og 70% af alle børn og unge med autisme har søvnevanskeligheder (Deliens et al., 2015). Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (VEJ nr 9733 af 09/07/2019) fremgår det, at farmakologisk behandling aldrig er førstevalg ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, og at man generelt skal man være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. Søvnhygiejniske tiltag er førstevalget for behandling af forstyrret søvn og kan beskrives som en samlet indsats af følgende ændringer omkring barnets/den unges søvn:

- Faste, forudsigelige rutiner ved sengetid
- Fast sengetid og fast tid at stå op, også i weekender og ferier
- Undgå fysisk høj aktivitet, men tilstræb rolige aktiviteter en time før sengetid
- Undgå at barnet/den unge ligger vågen i sengen for længe. Det bør tilstræbes, at barnet/den unge falder i søvn inden for 20 minutter efter lyset slukkes
- Sluk for TV/PC/tablet/mobiltelefon senest en time før sengetid
- Undgå koffeinholdige drikke sidst på dagen
- Undgå sen eller lang eftermiddagslur

13 - Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i Lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Der foreslås, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Børne og Ungdomspsykiatrisk selskab og Dansk Psykologforening. Der opfordres ligeledes til, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger som Landsforeningen Autisme kan spille en rolle heri.

Implementering af den nationale kliniske retningslinje for behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på www.sst.dk. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje udgives en kort version (quick guide) på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og centrale budskaber, med angivelse af evidensgradering og anbefalingens styrke.

14 - Monitorering

Nedenstående tekst tilpasses retningslinjen efter høring.

Proces- og effektindikatorer

Arbejdsgruppen skal identificere egnede proces- og effektindikatorer, der kan monitorere udbredelse og anvendelse af den kliniske retningslinje. Procesindikatorer anvendes til at monitorere, om regioner/kommuner implementerer/efterlever anbefalingerne i praksis. Eksempelvis udvikling i brugen af en anbefalet behandlingsmetode.

Effektindikatorer skal monitorere effekten, som følge af den kliniske retningslinjes implementering. Arbejdsgruppen bør her tænke i både kortsigtede (f.eks. andel af patienter som bliver genindlagt) og langsigtede effekter (hvor mange overlever).

Datkilder

Arbejdsgruppen kan anbefale brug af data fra f.eks. Landspatientregisteret, Lægemiddelregisteret, Sygesikringsregisteret og eventuelle kliniske databaser.

15 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet. Der er dog på nuværende tidspunkt ingen garanti for økonomisk støtte til en opdatering.

Videre forskning

I arbejdet med retningslinjen er det arbejdsgruppens erfaring, at der er sparsomt med studier der undersøger effekten af behandling til populationen af børn/unge med autisme og mental retardering og/ eller minimalt sprog. Da denne gruppe udgør en væsentlig del af populationen, er dette et område der med fordel kan undersøges mere. Derudover er der især for de psykologisk-pædagogiske indsatser til populationen behov for mere metodisk stringent forskning, da kvaliteten af evidensen her ofte er lavere og viden om indsatserne derfor bliver mere usikker.

16 - Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

17 - Fokuserede spørgsmål

PICO 1 Bør man tilbyde forældremediert intervention til forældre til børn i alderen 18 måneder – 17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: Arbejdsgruppens erfaringer er, at forældre til børn med autisme ofte efterspørger redskaber og strategier til at håndtere deres børns vanskeligheder, herunder både kernesymptomer såvel som adfærdsvanskeligheder, aggression og følelsesmæssig dysregulering. Forældremedierte indsatser er interventioner, hvor forældre igennem et terapeutisk forløb lærer at forstå deres børns vanskeligheder samt undervises i konkrete, handlingsanvisende redskaber som fx visualisering og reforcering af adfærd til at hjælpe barnet til bedre trivsel og sekundært til at reducere stress hos forældre. Forældrene uddannes i sessioner og implementerer derefter imellem sessionerne de konkrete forandringer og tiltag derhjemme med barnet. Det er arbejdsgruppens vurdering, at forældrene skal modtage minimum 8 sessioner for at kunne skabe en reel forandring i egne opdragelsesmæssige praksis der kan forårsage forandring hos barnet. Indsatsen kan starte ved 18 måneder, hvor børn tidligst kan diagnosticeres med autismespektrumforstyrrelse. Forældremediert intervention er ikke en del af standar behandling til børn med autisme.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-17 år med autismespektrumforstyrrelse med og uden komorbide forstyrrelser.

Intervention

Interventionen skal være rettet mod forældrene og skal bestå af manualiserede interventioner til forældre med børn med autisme der er individuelt tilrettet det enkelte barn. Kan være individuelt eller gruppebaseret. Må gerne indeholde psykoedukative elementer, men skal adskille sig fra undervisning i psykoedukation ved at have aktive, handlingsanvisende elementer der arbejdes med i et kontinuert forløb. Interventionen skal have en varighed af minimum 8 sessioner uanset længden af sessionerne.

Søgeord på engelsk:

Parent training, parent education, parental intervention, psychosocial parental therapy, parent mediated intervention

Comparison (sammenligning)

Ingen forældremediert behandling (fx indirekte belyst ved venteliste, vanlig behandling)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 8 uger	Kritisk
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 8 uger	Kritisk
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	6 måneder follow up	Vigtigt
Bivirkninger	Minimum 8 uger	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, forælderapporert (SRS).	Minimum 8 uger	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, klinikerbedømt (ADOS, CARS, ABC)	Minimum 8 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forælderapporert (CBLC, ECBI)	Minimum 8 uger	Vigtigt
Forældre trivsel (PSI)	Minimum 8 uger	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)	Minimum 8 uger	Vigtigt
Angst (RCMAS, SCAS)	Minimum 8 uger	Vigtig

PICO 2 Bør man tilbyde kognitiv adfærdsterapi (KAT) til børn og unge i alderen 6-17 år med autisme og komorbid angst?

Baggrund for valg af spørgsmål: Børn og unge med autisme er i særlig risiko for at udvikle angst, og forældre og unge med autisme efterspørger interventioner målrettet behandling af angst samt støtte til at håndtere uhensigtsmæssige tankemønstre, rumination mv. Kognitiv adfærdsterapi

er fundet effektivt til behandling af angst hos børn og unge med angst som primær diagnose (Nationale kliniske retningslinjer for behandling af angst hos børn og unge, 2016, <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/nkr-behandling-af-angst-hos-boern-og-unge>), men effekten af behandlingen til børn og unge med autismespektrumforstyrrelse er usikker. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 8 sessioner for at kunne vurdere om der er en effekt på reduceret angst hos denne population. Der tilbydes ikke kognitiv adfærdsterapi som standardbehandlingstilbud til børn og unge med autisme i dansk behandlingssammenhæng.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 6-17 år med autismespektrumforstyrrelse og angst. Andre typer komorbiditet ud over angst kan også inkluderes i populationen.

Intervention

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) i gruppe eller individuelt format, målrettet børn med autismespektrumforstyrrelser. Interventionen skal have en varighed af minimum 8 sessioner uanset varigheden pr session.

Søgeord på engelsk:

CBT, cognitive behavioral therapy, cognitive-behavioral intervention

Comparison (sammenligning)

Ingen KAT (fx indirekte belyst ved venteliste)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Angst (RCMAS, SCAS)	minimum 8 uger	Kritisk
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	minimum 8 uger	Vigtigt
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI;GAF)	minimum 8 uger	Vigtigt
Bivirkninger	minimum 8 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forælderapporteret (CBCL, ECBI)	minimum 8 uger	Vigtigt
Sociale færdigheder (NCBRF)	minimum 8 uger	Vigtigt
Forældretrivsel (PSI)	minimum 8 uger	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)	minimum 8 uger	Vigtigt
Angst (RCMAS, SCAS)	6 måneder follow up	Vigtigt
Depression (RCADS)	minimum 8 uger	Vigtigt

PICO 3 Bør man tilbyde indsatser til træning i sociale færdigheder til børn i alderen 18 måneder – 17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: Børn og unge med autisme er forstyrrede i det sociale samspil og kommunikation, hvilket udfordrer børnene og de unge i samspillet med andre børn og unge. Mange rapporterer dårlig trivsel i skole og fritid og har selvværdsproblemer, er ensomme og har svært ved at klare sig lige så godt som jævnaldrende i skole og uddannelsessystem (Bauminger et al., 2003). Indsatser, der træner de sociale færdigheder, har som formål at øge de sociale kompetencer og kommunikative færdigheder, og dermed øge social trivsel og livskvalitet for børnene og de unge (se fx Radley et al., 2015) samt forebygge netop mistrivsel og et skævt uddannelsesforløb, men det er usikkert om træning er en indsats som bør tilbydes børn med autisme. Indsatser til træning af sociale færdigheder til børn i aldersgruppen 18 måneder til og med det fyldte 5. år vil have et særligt fokus på de sociale færdigheder, som børn med typisk udvikling tilegner sig i denne førskoleperiode, og som børn med autisme har brug for særlig støtte til at tilegne sig. Arbejdsgruppen vurderer, at der minimum bør være tale om en behandling af en varighed på 10 sessioner til denne aldersgruppe for at kunne vurdere om der er en effekt på øgede sociale færdigheder hos denne population.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-17 år med autismespektrumforstyrrelse med og uden komorbide forstyrrelser.

Intervention

Strukturerede manualiserede indsatser der har til formål målrettet at øge og udvikle sociale og kommunikative færdigheder hos børn med autisme. Denne type intervention kan leveres individuelt eller i gruppe. Indsatserne skal være face-to-face og skal have en varighed af minimum 10 sessioner uanset længden pr session.

Søgeord på engelsk:

Social skills training, social skills intervention, social skills therapy, social communication training

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling målrettet træning af sociale færdigheder (som indirekte belyst ved venteliste eller vanlig behandling)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Sociale færdigheder (NCBRF)	Minimum 10 uger	Kritisk
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Bivirkninger	Minimum 10 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forælderapporteret (CBCL, ECBI)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, kliniker/observatørbedømt	Minimum 10 uger	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)	Minimum 10 uger	Vigtig
Angst (RCADS, SCAS)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Forældretrivsel (PSI)	Minimum 10 uger	Vigtigt

Bauminger, N., Shulman, C., & Agam, G. (2003). Peer interaction and loneliness in high-functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 489–508

Radley, K. C., Ford, W. B., McHugh, M. B., Dadakhodjaeva, K., O'Handley, R. D., Battaglia, A. A., & Lum, J. D. K. (2015). Brief report: Use of superheroes social skills to promote accurate social skill use in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(9), 3048-3054.

PICO 4 Bør man tilbyde sanseintegrationsterapi til børn og unge i alderen 18 måneder -17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: En del børn med autisme har forstyrret regulering og integration i sanseapparatet og reagerer derfor ikke adækvat på sensoriske input. Nogle forældre efterspørger sanseintegrationsterapi til denne dysregulering hos barnet samt til at forbedre barnets funktionelle respons på sensorisk input som lys, berøring, lyd og bevægelse. Sanseintegrationsterapi er en behandlingsform, der forsøger at hjælpe barnet til at integrere og regulere disse sansemæssige indtryk på en funktionel måde (se fx Case-Smith et al., 2015). Denne type behandling udbydes i forskellige udgaver i både privat og offentligt regi, men effekten af samt bivirkninger ved behandlingen er usikker.

Population (population)

Børn og unge i alderen 18 måneder-17 år med autisme med og uden komorbide forstyrrelser, og med moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser påvist ved udredning med standardiserede redskaber, som eksempelvis Sensory Processing Measure (SPM-undersøgelse) eller Sensory Profile 2 (Sensoriske Profil 2).

Intervention

Superviseret og manualiseret sanseintegrationsbehandling i tillæg til vanlig behandling. Sanseintegrationsbehandling kan omfatte rådgivning og vejledning omkring sensorisk tolerance og behov, samt superviseret behandling i sensorisk reguleret miljø. Sanseintegrationsbehandling skal være målrettet barnet, forældre/omsorgspersoner og pædagogisk team.

Behandlingsfaciliteterne til sanseintegrationsbehandling skal tilpasses barnet/den unges sensoriske tolerancetærskler og behov, og skal være indrettet med specialdesignede sanseintegrationsredskaber.

Den superviserede behandling er karakteriseret ved, at barnet/den unge gennem målrettede sansemotorisk udfordrende opgaver og aktiviteter, aktivt opsøger og modtager kontrolleret og afstemt sensorisk stimulation.

Sanseintegrationsbehandling skal differentieres fra betegnelser som: Sansemotorisk behandling, Sansemotorisk træning, Sansetræning,

Sansestimulation og Motorisk træning.

Søgeord på engelsk:

SIT, Sensory integration therapy

Comparison (sammenligning)

Vanlig behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Sanseregulering (eks Sensory Profile, Short Sensory Profile-2, Sensory Processing Measure (SPM))	Behandlingsafslutning	Kritisk
Bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelse, forælderapporert (CBCL, ECBI)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelse, kliniker/observatørbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PEDSQL)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Forældretrivsel (PSI)	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Case-Smith, J., Weaver, L. L., & Fristad, M. A. (2015). A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*, 19(2), 133-148.

PICO 5 Bør man tilbyde intervention målrettet sprogudviklingen til børn med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling i alderen 18 måneder – 6 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: En stor andel af børn og unge med autisme har en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling (Levy et al., 2009). Sproget er et centralt middel til kontakt mellem barnet eller den unge og omverdenen, og påvirker andre udviklingsområder hos børn og unge med autisme. En del forældre efterspørger intervention i forhold til sprogudvikling, men udbud, omfang og indhold af indsatserne er meget varierende. Indsatser synes primært at være udviklet til og iværksat for førskolebørn, hvorfor det er denne gruppe population, der undersøges. Sprogindsats til denne population er ikke en del af standardbehandlingen i Danmark, og det er uklart hvorvidt denne indsats bør tilbydes.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 18 måneder-6 år med autismespektrumsforstyrrelse med eller uden komorbiditet med en sproglig forsinkelse eller en afvigende sprogudvikling

Intervention

Fagprofessionelle indsatser, der har til formål at fremme sprogudviklingen hos børn og unge med autismespektrumforstyrrelse og en forsinket eller afvigende sprogudvikling. Interventionen skal have en varighed af minimum 10 uger.

Søgeord:

language intervention
language development intervention
language acquisition intervention
speech-language pathology intervention

Comparison (sammenligning)

Inden behandling målrettet sprogindsats (som indirekte belyst ved venteliste)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
----------	-----------	-----------------

Sprog (Reynell)	Minimum 10 uger	Kritisk
Sprog (Reynell)	Længste follow-up, min. 6 måneder.	Kritisk
Kommunikation (CCC-2)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, forælderapporateret (SRS).	Minimum 10 uger	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, klinikerbedømt (ADOS, CARS, ABC)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forælderapporateret	Minimum 10 uger	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, kliniker/observatørbedømt	Minimum 10 uger	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)	Minimum 10 uger	Vigtigt
Forældretrivsel (PSI)	Minimum 10 uger	Vigtigt

Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *The Lancet*, 374(9701), 1627-38.
doi:[http://dx.doi.org.ez.statsbiblioteket.dk:2048/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](http://dx.doi.org.ez.statsbiblioteket.dk:2048/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)

PICO 6 Bør man tilbyde melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge i alderen 2-17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: Mellem 30 og 70% af alle børn og unge med autisme har søvnvanskeligheder (Deliens et al., 2015). Forældre til børn med autisme opsøger ofte hjælp til dette i psykiatrien og hos egen læge. Forbruget af melatonin til denne gruppe er i stigning, og et nyt præparat, Slenyto, er godkendt til populationen. I Danmark er den omhu og samvittighedsfuldhed, der skal udvises ved behandling af børn med melatonin præciseret i Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (VEJ nr 9733 af 09/07/2019). Heraf fremgår det at farmakologisk behandling aldrig er førstevalg ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, og at man generelt skal være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. Såfremt medikamentel behandling overvejes, skal der være afprøvet relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed, ligesom at der skal være foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage inden start af behandlingen. Det er usikkert om behandlingen med melatonin bør tilbydes den pågældende population.

Population

Børn og unge i alderen 2-17 år med autisme med og uden komorbide forstyrrelser, og med søvnforstyrrelser, hvor relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed har været afprøvet.

Intervention

Melatonin behandling i tabletform, som doseret efter anvisning, og som add-on til rådgivning og vejledning i søvnhygiejne. Minimum 14 dages intervention.

Søgeord på engelsk:

Melatonin, SOI, sleep onset insomnia,

Comparison (sammenligning)

Vanlig behandling (søvnhygienisk rådgivning)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Indsovningstid	Minimum 14. dage	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Minimum 14. dage	Kritisk

Alvorlige bivirkninger-totalt	Længste follow-up	Kritisk
Total sovetid	Minimum 14. dage	Vigtigt
Ikke-alvorlige bivirkninger, totalt	Minimum 14. dage	Vigtig
Søvnkvalitet generelt	Minimum 14. dage	Vigtigt
Døsigthed og søvnighed i dagtimer (daytime drowsiness)	Minimum 14. dage	Vigtig
Livskvalitet, forældrebedømt	Minimum 14. dage	Vigtig
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 14. dage	Vigtig
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forælderapporert (Vineland, ABAS S, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 14. dage	Vigtig
Forældretrivsel (PSI)	Minimum 14. dage	Vigtig

Deliens, G., Leproult, R., Schmitz, R., Destrebecqz, A., & Peigneux, P. (2015). Sleep disturbances in autism spectrum disorders. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2(4), 343-356.

PICO 7 Bør man anvende 2. generations antipsykotika til børn og unge i alderen 5-17 år med autisme og udadreagerende adfærd?

Baggrund for valg af spørgsmål: Nogle børn med autismespektrumforstyrrelse udviser svær grad af iritabilitet og aggression/ svær adfærdsvanskelighed. Dette kan blive en barriere for trivsel, både for barnet selv samt for familien og omgivelserne, og kan også være en barriere for effekten af andre tiltag. Lavdosis antipsykotisk farmakologisk behandling er blevet anvendt i tilfælde af svær iritabilitet og aggression (Aman et al, 2005). Ifølge Sundhedsstyrelsens behandlingsvejledning for medikamentel behandling for børn og unge med psykiske forstyrrelser skal behandling med antipsykotiske lægemidler og med stemningsstabiliserende lægemidler skal altid varetages af en speciallæge i børn- og ungdomspsykiatri, også ved vedligeholdelsesbehandling af stabil sygdom. Speciallæger i pædiatri, med særlige kompetencer inden for neuropsykiatriske sygdomme, kan dog anvende antipsykotiske lægemidler som led i behandlingen af vedvarende svær aggression eller selvskadende adfærd hos børn og unge med udviklingsforstyrrelser eller mental retardering, hvor anden behandling ikke har haft effekt (Vejledning i Medicamentel Behandling af Børn og Unge med Psykiske Lidelser, Sundhedsstyrelsen, 2019, <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/vejledning-om-medicamentel-behandling-af-boern-og-unge-med-psykiske-lidelser>).

Risperidon er eneste 2. generations antipsykotika, der er godkendt til kortvarig symptomatisk behandling af aggression og iritabilitet hos børn og unge over 5 år med mental retardering eller nedsat intellektuelt funktionsniveau. Det fokuserede spørgsmål omkring anvendelse af 2. generations antipsykotika til behandlingskrævende aggression hos børn og unge med autisme stilles, da der er bivirkninger forbundet med behandlingen og det er usikkert hvorvidt denne behandling bør tilbydes populationen.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 5-17 år med autismespektrumforstyrrelser med og uden komorbiditet og med behandlingskrævende iritabilitet og/eller aggression.

Intervention

2. generations antipsykotika som fx risperidon eller aripiprazol som doseret efter anvisningerne. Længden af interventionen er minimum 4 uger.

Søgeord på engelsk:

Psychotropic, antipsychotic, Aripiprazol, Risperidon, pharmacological treatment of irritability

Comparison (sammenligning)

Ingen antipsykotisk behandling (som indirekte belyst ved placebo)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Aggression, kliniker/observatørbedømt (BASC2, aggression subskala, CBCL aggression subskala)	Minimum 4 uger	Kritisk

Alvorlige bivirkninger-totalt	Minimum 4 uger	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Længste follow-up	Kritisk
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forælderreporteret (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 4 uger	Vigtigt
Aggression, forælderreporteret observatørbedømt (BASC2, aggression subskala, CBCL aggression subskala)	Minimum 4 uger	Vigtigt
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 4 uger	Vigtig
Ikke-alvorlige bivirkninger, totalt	Minimum 4 uger	Vigtig
Vægt	Minimum 3 måneder	Vigtig
Irritabilitet	Minimum 4 uger	Vigtig
Livskvalitet, forældrebedømt (PEDSQL)	Minimum 4 uger	Vigtig
Forældretrivsel (PSI)	Minimum 4 uger	Vigtig

Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M, McCracken JT, Tierney E, Nash PL, Posey DJ, Chuang S, Martin A, Shah B, Gonzalez NM, Swiezy NB, Ritz L, Koenig K, McGough J, Ghuman JK, Lindsay RL: Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 15:869–843, 2005.

PICO 8 Bør der anvendes gluten og casein eliminationsdiæt til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: I det sidste årti har der været interesse for tarmsystemet og dets betydning for autisme og de former for adfærd der karakteriserer forstyrrelsen været diskuteret, herunder betydningen af gluten og casein. Teorier om virkningsmekanismer omfatter bl.a. at peptiderne fra gluten og casein formodes at øge aktiviteten i det opioide system, hvilket igen formodes at give udslag i forstyrret social adfærd og i gastrointestinale gener (Gougou et al., 2018). Behandlingen er resursekrævende for barnet/den unge og familien, og effekten samt ledsagevirkningerne af gluten- og caseineliminationsdiæt er usikker.

Population

Børn og unge med autisme i alderen 3-17 år med autisme med og uden komorbide vanskeligheder.

Intervention

Eliminationsdiæt med elimination af både gluten og casein, af min. 6 måneders varighed.

Søgeord på engelsk:

Gluten-free, elimination diet, casein-free diet, casein, gluten

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling – vanlig kost.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Kernesymptomer autisme, kliniker/observatørbedømt (ADOS, CARS, ABC)	Minimum 6 måneder.	Kritisk
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forælderreporteret (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt

Kernesymptomer autisme, forælderreporteret (SRS)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Gastrointestinale gener	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, kliniker/observatørbedømt	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forælderreporteret (CBCL, ECBI)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Bivirkninger	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Vægt	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt
Forældretrivsel (PSI)	Minimum 6 måneder.	Vigtigt

Gogou, M. & Kolios, G. World J Pediatr (2018) 14: 215. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0164-4>

PICO 9 Bør der anvendes neurofeedback til børn og unge i alderen 3-17 år med autisme?

Baggrund for valg af spørgsmål: Nogle forældre efterspørger behandling med electroencephalografisk (EEG) neurofeedback træning til børn og unge med autisme. Behandlingen tilstræber at reorganisere barnets/den unges opmærksomhed, aktivitetsniveau og regulering via feedback mellem elektroder tilkoblet barnet samt den skærm, som barnet kigger på. Over tid formodes denne feedback at regulere barnets opmærksomhed, hvilket igen formodes at kunne generaliseres videre til barnets færden uden for den ramme, som barnet modtager neurofeedback i (Holtmann et al., 2011). Behandlingen udbydes flere steder i privat regi som et supplement til eller erstatning af farmakologisk behandling, samt i enkelte kommuner. Der er usikkerhed om effekten af behandlingen og bivirkninger herved.

Population

Børn og unge i aldersgruppen 3-17 år med autismespektrumforstyrrelser med og uden komorbiditet

Intervention

Alle former for neurofeedback, hvor der sker en elektronisk stimulation af hjernen, uanset dosis og varighed.

Søgeord på engelsk:

Neurofeedback, EEG, Biofeedback, Neurotherapy, auditory neurofeedback.

Comparison (sammenligning)

Vanlig behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau, klinikerbedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Funktionsniveau, forældrebedømt (Vineland, ABAS, CGAS; CGI; GAF)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, forælderreporteret (SRS)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Kernesymptomer autisme, kliniker/observatørbedømt (ADOS, CARS, ABC)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelse, forælderreporteret (CBCL, ECBI)	Behandlingsafslutning	Vigtigt

<i>Adfærdsforstyrrelse, kliniker/observatørbedømt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Eksekutiv funktion (eks. BRIEF)</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Opmærksomhed som målt ved rating scale, eks ADHD-RS</i>	<i>Follow up</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Livskvalitet, forældrebedømt (PedsQL)</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtigt</i>

Holtmann, M., Steiner, S., Hohmann, S., Poustka, L., Banaschewski, T., & Bölte, S. (2011). Neurofeedback in autism spectrum disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(11), 986-93.

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/ anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/ anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje...

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

19 - Søgebeskrivelse

Søgebeskrivelse

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

- 1) en søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen) fra 2008 til og med maj 2019;
- 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) fra 2009 til december 2019;
- 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur fra november 2019 til april 2020.

Søgningerne er foretaget ved Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulent Marie Louise Rimestad.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

OBS - i hørings versionen er søgeprotokollerne lagt som pdf filer

Generelle søgetermer

Engelske: autism, Autism Spectrum Disorder, Autistic Disorder

Danske: autisme

Norske: autisme

Svenske: autism

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål. Se søgeprotokoller med de enkelte søgestrategier

Generelle søgekriterier

Publikationsår: 2008 – april 2020

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk (afgrænsning er ikke brugt ved alle søgninger)

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier.

Guidelines søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Trip Database (Intl), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), Clinical Practice Guidelines (Canada), de skandinaviske biblioteksdata-baser samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl. Endvidere er der søgt på hjemmesiderne for American Psychiatric Association (APA) og WHO.

De opfølgende søgninger

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev udført i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library (via Medline og Embase), PsycINFO, Cinahl samt ERIC.

Den supplerende søgning efter primære studier blev udført i databaserne Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl samt ERIC og Clinical Trials.gov. Der blev søgt efter randomiserede kliniske studier.

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- Guidelines
- Sekundærlitteratur
- Primærlitteratur

Flowcharts

Flowcharts for alle fokuserede spørgsmål, søgeperiode X, kan tilgås her [\[Indsæt link\]](#)

20 - Evidensvurderinger

Risiko for bias-vurderinger og analyser, samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier, kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Arbejdsgruppens AMSTAR- og AGREE vurderinger kan ligeledes tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

AGREE vurderinger

- AGREE vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside *[indsæt link]*

AMSTAR vurderinger

- AMSTAR vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside *[indsæt link]*

Analyser og Risiko for Bias-vurderinger

- RevMan-filer med risiko for bias-vurderinger og meta-analyser samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside *[indsæt link]*

21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge består af følgende personer:

- Marlene Lauritsen, Børne og Ungdomspsykiatrisk selskab
- Marie Louise Andersen, Børne og Ungdomspsykiatrisk selskab
- Dorthe Bevensee, Socialstyrelsen
- Kristin Kristiansdottir, DSAM
- Jette LaBianca, Dansk Psykiatrisk Selskab
- Mariann Wowern, Dansk Selskab for Fysioterapi
- Cathriona Cantio, Dansk Psykologforening
- Dorte Bek-Pedersen, Dansk Psykologforening
- Marianne Friberg Day, DASYS
- Heidi Thamestrup, Landsforeningen Autisme

Habilitetsforhold

Habilitetserklæringerne kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Referencegruppe

Referencegruppens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen består af følgende personer:

- Sanna Dragholm, Socialstyrelsen
- Jan Birnbaum Kristensen; Region Hovedstaden
- Sara Theut, Region Nordjylland
- Erik Simonsen, Region Sjælland
- Jakob Paludan, Region Midtjylland
- Dorthe Petersen, Region Syddanmark
- Kathrine Vogn, Danske Regioner
- Rigmor Lond, KL
- Mie Saabye, SUM
- Ane Stallknecht, Kommunerne
- Arnfinn Thorsteinsson, SIND

Peer review og høring

Den nationale kliniske retningslinje for behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Børne – og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Danske Regioner
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Sygepleje Selskab
- Kommunernes Landsforening
- Lægeforeningen
- Sundheds- og Ældreministeriet
- Socialstyrelsen
- SIND - Landsforeningen for psykisk sundhed
- Landsforeningen Autisme
- Danske Patienter

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Christopher Gillberg, Professor of Child and Adolescent Psychiatry, University of Gothenburg, Sverige
- Sven Bölte, Professor of Child & Adolescent Psychiatric Science, Karolinska Institute, Sverige

22 - Begreber og forkortelser

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter.
ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines.
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.
ASD	Autismespektrumforstyrrelse
Baseline risiko	Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.
CGI improvement	Clinical Global Impression - improvement, klinikerudfyldt spørgeskema der måler forbedring af funktionsniveau
CGI severity	Clinical Global Impression - severity, klinikerudfyldt spørgeskema der måler sværhedsgraden af forstyrrelsen
95%CI	95% Konfidensinterval
Confounding	En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.

Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved I^2 , se nedenfor
I^2	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I^2 er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incidente	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
OCD	Obsessiv-kompulsiv forstyrrelse
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Presynkope	Besvimelse
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	Forkortelse for randomiseret forsøg, kommer af randomised controlled trial

Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
Remission	Aftagen eller ophør af symptomer
Rumination	Negative, tilbagevendende grublerier og bekymringer
Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimater, hvilket vil sige, at det sande effektestimater vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejil
TAU	Treatment as unusual, dvs. vanlig behandling

Referencer

- [1] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 3 Social færdighedstræning.
- [2] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 1 forældreintervention.
- [3] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 2 kognitiv adfærdsterapi.
- [4] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 3 Social færdighedstræning.
- [5] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 5 Sansning vs vanlig behandling.
- [6] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 6 sprogintervention.
- [7] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 7 Melatonin vs placebo.
- [8] NKR 59 Autisme PICO 8 antipsykotika vs. ingen antipsykotika.
- [9] NKR 59 autisme PICO 9 gluten and casein free diet.
- [10] NKR 59, Autisme blandt børn og unge, PICO 10 neurofeedback.