

# Doporučené postupy časného záchytu, diagnostiky a terapie poruch autistického spektra (PAS)

---

Adaptovaný doporučený postup (NICE guideline: Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis; NICE guideline: Autism spectrum disorder in under 19s: support and management)

Autoři: doc. MUDr. Hana Ošlejšková Ph.D.; MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.; MUDr. Senad Kolář; Mgr. Lucie Stroupková; prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.; prof. MUDr. (pracovní tým) Michal Hrdlička CSc.; doc. MUDr. Iva Dudová, Ph.D.; MUDr. Pavel Theiner, Ph.D.; MUDr. Alena Šebková; PhDr. Kateřina Thorová, Ph.D.; Mgr. Bronislava Bubeníčková; Mgr. Zuzana Žampachová  
(metodický tým) MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO, FRCP; Mgr. Tereza Friessová  
Verze: 3.0  
Datum: 14. 12. 2022

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo:** KDP-AZV-52

**Název:** Doporučené postupy časného záchytu, diagnostiky a terapie poruch autistického spektra (PAS)

### Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

### Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
F84	Pervazivní vývojové poruchy:
F84.0	Dětský autismus
F84.1	Atypický autismus
F84.2	Rettův syndrom
F84.3	Jiná dezintegrační porucha v dětství
F84.4	Hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby
F84.5	Aspergerův syndrom
F84.8	Jiné pervazivní vývojové poruchy
F84.9	Pervazivní vývojová porucha NS

**Klíčová slova (MeSH):** Autism Spectrum Disorder, Autistic Disorder, Child, Adult, Adolescent, Therapeutics, Diagnosis

### Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.	
Pracovní tým	MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.	
	MUDr. Senad Kolář	
	Mgr. Lucie Stroupková	
	Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.	
	prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.	
	doc. MUDr. Iva Dudová, Ph.D.	

	MUDr. Pavel Theiner, Ph.D.	
	MUDr. Alena Šebková	
	PhDr. Kateřina Thorová, Ph.D.	
	Mgr. Bronislava Bubeníčková	
	Mgr. Zuzana Žampachová	
Metodik	MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO, FRCP (London)	
	Mgr. Tereza Friessová	

#### Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis
Petr Třešňák*	Rodič	
Helena Tesařová*	Rodič	
Martin Polenský*	Pracovník v sociálních službách	
František Špoutil*	Sebe-obhájce	

\*Členové panelu se vyjadřovali k doporučením o psychosociálních interakcím (viz Příloha G). Přehled vypořádání připomínek se nachází v příloze G1.

**Datum podání návrhu:** 01. 10. 2021

**Předpokládaný termín dokončení:** 31. 09. 2022

**Předpokládaný termín schválení MZ:** 31. 12. 2022

**Doporučený termín aktualizace:** 31. 09. 2024

**Předložil garant (jméno, podpis):** doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

## Obsah

<b>ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP</b> .....	<b>2</b>
<b>OBSAH</b> .....	<b>4</b>
<b>SOUHRN DOPORUČENÍ</b> .....	<b>5</b>
<b>VÝCHODISKA</b> .....	<b>19</b>
<b>GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI</b> .....	<b>24</b>
<b>VYLUČOVACÍ A ZAHRNUIJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO</b> .....	<b>26</b>
<b>VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP</b> .....	<b>34</b>
<b>ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP</b> .....	<b>39</b>
<b>KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP</b> .....	<b>59</b>
<b>DOPORUČENÍ: DIAGNOSTIKA – ADAPTACE DOPORUČENÉHO POSTUPU NICE „AUTISM SPECTRUM DISORDER IN UNDER 19S: RECOGNITION, REFERRAL AND DIAGNOSIS, CLINICAL GUIDELINE [CG128]“</b> .....	<b>60</b>
1. REGIONÁLNÍ DOPORUČENÝ POSTUP PRO VČASNÝ ZÁCHYT A DIAGNOSTIKU PŘI PODEZŘENÍ NA PAS.....	60
2. VČASNÝ ZÁCHYT.....	63
3. PO ODESLÁNÍ K DIAGNOSTICE .....	77
4. PROCES DIAGNOSTIKY .....	90
5. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA .....	111
6. HODNOCENÍ KOEXISTUJÍCÍCH PORUCH .....	120
7. LÉKAŘSKÁ VYŠETŘENÍ .....	127
8. INFORMACE PRO RODIČE A PEČOVATELE.....	140
<b>DOPORUČENÍ: FARMAKOTERAPIE – ADAPTACE ČÁSTI DOPORUČENÉHO POSTUPU NICE „AUTISM SPECTRUM DISORDER IN UNDER 19S: SUPPORT AND MANAGEMENT, CLINICAL GUIDELINE [CG170]“</b> .....	<b>150</b>
1. INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA JÁDROVÉ PŘÍZNAKY AUTISMU .....	150
2. FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA JÁDROVÉ PŘÍZNAKY AUTISMU .....	152
3. FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA PROBLÉMOVÉ CHOVÁNÍ.....	159
4. FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA KOMORBIDNÍ PSYCHIATRICKÉ PORUCHY .....	168
5. FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA PORUCHY SPÁNKU.....	170
<b>DOPORUČENÍ: BIOMEDICÍNSKÉ INTERVENCE – ADAPTACE ČÁSTI DOPORUČENÉHO POSTUPU NICE „AUTISM SPECTRUM DISORDER IN UNDER 19S: SUPPORT AND MANAGEMENT, CLINICAL GUIDELINE [CG170]“</b> .....	<b>176</b>
1. BIOMEDICÍNSKÉ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA JÁDROVÉ PŘÍZNAKY AUTISMU .....	176
<b>INFORMACE PRO PACIENTY</b> .....	<b>188</b>
<b>DOPORUČENÍ PRO PRAXI – PERSONÁLNÍ A MATERIÁLNÍ VYBAVENÍ</b> .....	<b>190</b>
<b>POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM</b> .....	<b>190</b>
<b>DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM</b> .....	<b>190</b>
<b>DALŠÍ DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE</b> .....	<b>190</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ</b> .....	<b>191</b>
<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>212</b>

## Souhrn doporučení

Doporučení jsou číslována dle pořadí, ve kterém se v kapitolách tohoto klinického doporučeného postupu nachází. Z důvodu, že se některá doporučení vztahují k více tématům, opakují se napříč kapitolami.

### 1. Doporučení: Diagnostika – adaptace doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]“

#### Regionální doporučený postup pro včasný záchyt a diagnostiku při podezření na PAS

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. V každém kraji by měla existovat Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) sestávající z odborníků z řad zdravotních pracovníků (pediatrů, dětských neurologů, dětských klinických psychologů a dětských psychiatrů, foniatrů, ORL lékařů, klinických logopedů ad.) a nezdravotnických pracovníků z oblasti vzdělávání, sociální péče, rodičů, pečovatелů a dobrovolnického sektoru. Koordinátorem péče v rámci těchto specializací by byl ošetřující praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) zodpovědný za včasný záchyt PAS a řízení další péče – diagnostické, terapeutické, edukační a sociální. <sup>a</sup>		DDP		DDP
2. Regionální konzultační skupina (RKS): Na úrovni každého regionu v ČR by měla ideálně existovat konzultační skupina odborníků, která by zajišťovala poradenství a konzultační činnost pro diagnosticky nebo terapeuticky nejasné pacienty a poradenství v oblasti následné péče a sociálních služeb. RKS by byla kontaktována v případě potřeby buď ošetřujícím PLDD, nebo jednotlivými specialisty v rámci PDIS. Kompetence členů RKS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poskytování konzultací v oblasti diagnostiky podle odbornosti jednotlivých členů.</li> <li>• Poskytování kontaktů na odborníky (diagnostika, intervence).</li> <li>• Kooperace v oblasti edukace (regionální semináře) pro zúčastněné v péči o děti a dospívající s PAS, případně i pro veřejnost.</li> <li>• Zajištění, aby příslušní odborníci (z oblasti zdravotní péče, sociální péče, školství a dobrovolnického sektoru) byli seznámeni s KDP v oblasti péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Podporovat hladký přechod dospívajících s PAS do oblasti péče pro dospělé.</li> <li>• Ve spolupráci s kolegy se snažit o zajištění kvalitního sběru dat za účelem zkvalitňování celého procesu diagnostiky a péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Mít přehled o dostupnosti dalších odborníků a péči o děti a dospívající s přidruženými chorobami (těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy atd.). <sup>a</sup></li> </ul>		DDP		DDP
3. Národní konzultační centrum (NKC) by bylo zřízeno MZ ČR a MŠMT ČR. Jeho funkcí by bylo zřízení a koordinace RKS, dále poradenství a konzultační činnost na nejvyšší úrovni. <sup>b</sup>				DDP

<p>4. Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) by měla mít kvalifikaci a kompetence k tomu, aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>provedla diagnostické posouzení PAS,</li> <li>komunikovala s dětmi a dospívajícími s PAS nebo podezřením na PAS, a také s jejich rodiči a pečovateli a citlivě jim sdělila diagnózu. <sup>c</sup></li> </ul>	DDP	DDP
<p>5. Členové PDIS by dále měli být kompetentní k:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>možnosti poradit dalším odborníkům, zda mají děti a dospívající odeslat k diagnostice PAS,</li> <li>rozhodnutí o potřebě diagnostiky u osob, které byly odeslány, nebo o potřebě odeslání k jiné službě,</li> <li>řízení diagnostického procesu a vykonání diagnostického posouzení PAS,</li> <li>sdělení výsledků diagnostiky PAS rodičům a pečovatelům, případně i dětem samotným,</li> <li>se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte sdílení informací z diagnostického vyšetření PAS přímo s příslušnými službami, například prostřednictvím návštěvy člena týmu ve škole,</li> <li>nabízení informací o vhodných službách a podpoře dětem, rodičům a pečovatelům. <sup>c</sup></li> </ul>	DDP	DDP
<p>6. PDIS by měla mít kvalifikaci (nebo přístup k odborníkům, kteří tuto kvalifikaci mají) potřebnou k provedení diagnostiky PAS u dětí se zvláštními potřebami, včetně:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>přidružených onemocnění, jako jsou těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy,</li> <li>děti v náhradní výchovné péči. <sup>c</sup></li> </ul>	DDP	DDP
<p>7. Pokud jsou dospívající odesláni k diagnostice PAS v době přechodu do péče pro dospělé, měla by PDIS zvážit provedení této diagnostiky společně s relevantní sítí pro dospělé osoby s PAS, a to bez ohledu na intelektové schopnosti mladého člověka. <sup>c</sup></p>	DDP	DDP

<sup>a</sup> Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „Včasný záchyt“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.

<sup>b</sup> Toto doporučení dobré praxe bylo přijato „de novo“ členy pracovního týmu.

<sup>c</sup> Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.

## Včasný záchyt

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>1. V každém kraji by měla existovat Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) sestávající z odborníků z řad zdravotních pracovníků (pediatrů, dětských neurologů, dětských klinických psychologů a dětských psychiatrů, foniatrů, ORL lékařů, klinických logopedů ad.) a nezdravotnických pracovníků z oblasti vzdělávání, sociální péče, rodičů, pečovatelů a dobrovolnického sektoru. Koordinátorem péče v rámci těchto specializací by byl ošetřující praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) zodpovědný za včasný záchyt PAS a řízení další péče – diagnostické, terapeutické, edukační a sociální.</p>	DDP		DDP	
<p>2. Regionální konzultační skupina (RKS): Na úrovni každého regionu v ČR by měla ideálně existovat konzultační skupina odborníků, která by zajišťovala poradenství a konzultační činnost pro diagnosticky nebo terapeuticky nejasné pacienty a poradenství v oblasti následné péče</p>	DDP		DDP	

<p>a sociálních služeb. RKS by byla kontaktována v případě potřeby buď ošetřujícím PLDD, nebo jednotlivými specialisty v rámci PDIS.</p> <p>Kompetence členů RKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poskytování konzultací v oblasti diagnostiky podle odbornosti jednotlivých členů.</li> <li>• Poskytování kontaktů na odborníky (diagnostika, intervence).</li> <li>• Kooperace v oblasti edukace (regionální semináře) pro zúčastněné v péči o děti a dospívající s PAS, případně i pro veřejnost.</li> <li>• Zajištění, aby příslušní odborníci (z oblasti zdravotní péče, sociální péče, školství a dobrovolnického sektoru) byli seznámeni s KDP v oblasti péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Podporovat hladký přechod dospívajících s PAS do oblasti péče pro dospělé.</li> <li>• Ve spolupráci s kolegy se snažit o zajištění kvalitního sběru dat za účelem zkvalitňování celého procesu diagnostiky a péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Mít přehled o dostupnosti dalších odborníků a péči o děti a dospívající s přidruženými chorobami (těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy atd.).</li> </ul>		
<p>8. V případě specifických atypií v chování a vývoji dítěte zvažte možnost přítomnosti PAS. Je však třeba mít na vědomí, že jednotlivé příznaky mohou mít také jiná vysvětlení.</p>	DDP	DDP
<p>9. Vždy berte vážné obavy rodičů nebo pečovatelů a případně i obavy dítěte a dospívajícího samotného týkající se chování nebo vývoje, i když je ostatní nesdílejí.</p>	DDP	DDP
<p>10. V případě, že máte podezření na PAS a rozhodujete se, zda dítě nebo dospívajícího odeslat k diagnostice, buďte kritičtí ke svým odborným kompetencím a v případě pochybností o dalším postupu požádejte o radu kolegu z PDIS nebo RKS.</p>	DDP	DDP
<p>11. K identifikaci projevů a klinických znaků PAS použijte tabulky C1 až C3 (viz Příloha C). Přítomnost PAS však nevyklučuje, jestliže projevy dítěte daného věku tabulkám přesně neodpovídají. Tabulky by měly sloužit pouze jako orientační vodítko – nezahrnují všechny známé či méně nápadné projevy PAS.</p>	DDP	DDP
<p>12. Při podezření na PAS mějte na paměti, že:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Specificky u dívek mohou být projevy PAS snáze zaměnitelné za jiné potíže či nesnadno rozpoznatelné.</li> <li>• Nápadnosti a symptomy by měly být vnímány v kontextu celkového vývoje dítěte.</li> <li>• Symptomy PAS nemusí být vždy rodiči, pečovateli, dalšími odborníky či dětmi samotnými zpozorovány.</li> <li>• U starších dětí či dospívajících mohou být symptomy maskovány či kompenzovány zvládacími mechanismy a podpůrným prostředím.</li> <li>• Je třeba individuálně zohlednit kulturní zázemí dítěte či dospívajícího. V případě, že se jedná o osobu jiné národnosti žijící v České republice, bychom však neměli bez řádného došetření předpokládat, že případné opoždění komunikačních schopností je důsledkem pouze rozdílného mateřského jazyka.</li> </ul>	DDP	DDP

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rovněž bychom bez řádného došetření neměli předpokládat, že případné opoždění komunikačních schopností je důsledkem raných potíží se sluchem.</li> <li>• PAS může být přehlédnuta u dětí a dospívajících s poruchami učení či intelektu.</li> <li>• PAS může být přehlédnuta u dětí a dospívajících, kteří jsou verbálně zdatní.</li> <li>• Důležité informace o tom, jak typicky probíhá raný vývoj a o odchylkách ve vývoji, které jsou specifické pro PAS, nemusí být pro některé děti a jejich rodiče či pečovatele snadno dostupné.</li> <li>• Projevy a symptomy nemusí být vysvětleny nevhodným psychosociální zázemím, životními zkušenostmi dítěte či psychickým či fyzickým onemocněním rodičů nebo pečovatelů.</li> </ul>		
<p>13. Při podezření na PAS se zajímejte o to, jak dítě nebo dospívající používá svůj mateřský jazyk a jak mu rozumí.</p>	DDP	DDP
<p>14. Nevylučujte pouze PAS kvůli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobrému očnímu kontaktu, úsměvu či projevům náklonnosti vůči členům rodiny.</li> <li>• Dobré schopnosti předstírané a symbolické hry.</li> <li>• Intaktnímu vývoji jazykových schopností.</li> <li>• Zdánlivé kompenzaci potíží po zavedení specifické intervence (např. strukturované učení).</li> <li>• Skutečnosti, že v minulosti proběhlo vyšetření vylučující PAS, jestliže jsou nyní známy nové informace.</li> </ul>	DDP	DDP
<p>15. Hovořte otevřeně s rodiči nebo pečovateli a případně i s dítětem samotným o jeho obavách týkajících se jeho vývoje a behaviorálních projevů. Citlivě diskutujte o možných příčinách, mezi něž může patřit i PAS, a připomeňte, že chování dítěte nebo dospívajícího může mít mnoho vysvětlení – zdůrazněte, že z tohoto důvodu je nezbytná podrobná multioborová diagnostika.</p>	DDP	DDP
<p>16. Mějte na paměti, že vyslovení podezření na PAS může být pro rodiče, pečovatele nebo i děti a dospívající samotné, překvapující a náročné, a že:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se mohou potýkat s úzkostí,</li> <li>• jim může trvat, než se s podezřením vyrovnají,</li> <li>• nemusí s podezřením odborníka souhlasit.</li> </ul>	DDP	DDP
<p>17. Vyslechněte obavy rodičů, pečovatelů, dětí a dospívajících samotných, prodiskutujte s nimi důvody Vašeho podezření na PAS a dohodněte se společně na dalších krocích včetně následného předání do péče dalším odborníkům.</p>	DDP	DDP
<p>18. Děti mladší 3 let odešlete ke specialistům v rámci PDIS, jestliže se u nich projeví regres řečových či sociálních dovedností.</p>	DDP	DDP
<p>19. Děti odešlete ke specialistovi v rámci PDIS, když:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Je pozorován regres řeči u dětí starších 3 let.</li> <li>• Je pozorován regres motorických dovedností a motorického vývoje v jakémkoliv věku.</li> </ul>	DDP	DDP
<p>20. Pokud máte obavy z přítomnosti PAS u dítěte a dospívajícího na základě referovaných nebo pozorovaných symptomů, zvažte, zda dítě odešlete ke specialistovi v rámci PDIS (viz tabulky C1–C3, Příloha C). Vezměte v úvahu:</p>	DDP	DDP

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažnost, intenzitu a délku trvání symptomů.</li> <li>• Do jaké míry jsou symptomy možné PAS přítomny v různých kontextech (např. doma a ve škole).</li> <li>• Dopad symptomů možné PAS na dítě samotné či na jeho rodinu.</li> <li>• Úroveň obav rodičů nebo pečovatелů, případně obav dítěte nebo adolescenta.</li> <li>• Faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tabulka 9 v kapitole 3).</li> <li>• Pravděpodobnost alternativní diagnózy.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole 3 „Po odeslání k diagnostice“, kde jsou doprovodné texty pro tabulku 9.)</i></p>		
21. Jestliže si nejste jisti, zda Vámi pozorované projevy mohou být symptomy PAS, zvažte odeslání dítěte ke specialistovi v rámci PDIS.	DDP	DDP
22. Při odesílání dětí do PDIS vždy uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise následující informace: <ul style="list-style-type: none"> <li>• informace od rodičů, pečovatелů a odborníků o symptomech PAS,</li> <li>• vlastní pozorování symptomů PAS.</li> </ul>	DDP	DDP
23. Při odesílání dětí do PDIS uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise také následující informace, pokud jsou k dispozici: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prenatální a perinatální anamnéza,</li> <li>• psychomotorický vývoj,</li> <li>• faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tab. 9 v kapitole 3),</li> <li>• anamnéza a vyšetření,</li> <li>• informace z předchozích hodnocení.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 3 „Po odeslání k diagnostice“, kde jsou doprovodné texty pro tabulku 9.)</i></p>	DDP	DDP
24. Vysvětlete rodičům nebo pečovatелům a případně i dítěti, co se bude dít po odeslání ke specialistům v rámci PDIS.	DDP	DDP
25. Pokud si nemyslíte, že obavy jsou dostatečné pro odeslání případu do PDIS, zvažte období pro pozorování. Pokud máte i nadále obavy z PAS, přehodnoťte své rozhodnutí o doporučení.	DDP	DDP
26. Pokud si rodiče nebo pečovatелé, případně dítě samotné, nepřejí, aby byli odesláni k diagnostice v rámci PDIS, zvažte období pro pozorování. Pokud se i nadále obáváte PAS, zvažte odeslání znovu.	DDP	DDP
27. Pokud se objeví obavy, ale nejsou zjištěny žádné příznaky naznačující možnou PAS nebo jiné důvody vedoucí k podezření na PAS, rozhodněte se podle odborného úsudku, co dál.	DDP	DDP

## Po odeslání k diagnostice

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
28. Pro získání informací o dítěti či adolescentovi lze využít screeningových nástrojů. Vždy však mějte na paměti, že tyto nástroje slouží pouze k orientačnímu zhodnocení možné přítomnosti symptomatiky PAS a získání základních strukturovaných informací o dítěti či adolescentovi. Pouze na základě screeningových metod nelze PAS jednoznačně potvrdit, ani vyvrátit. Mějte také na paměti, že:	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozitivní výsledek v nástrojích pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti PAS může podpořit rozhodnutí o odeslání do PDIS pro diagnostiku PAS, ale může mít i jiné příčiny než PAS.</li> <li>• Negativní výsledek ve screeningových nástrojích či nástrojích pro diagnostiku PAS jednoznačně nevylučuje PAS. Vždy je za potřebí kombinovat více metod k získání uceleného obrazu o dítěti.</li> </ul>		
<p>20. Pokud máte obavy z přítomnosti PAS u dítěte a dospívajícího na základě referovaných nebo pozorovaných symptomů, zvažte, zda děti odešlete ke specialistovi v rámci PDIS (viz tabulky C1–C3, Příloha C). Vezměte v úvahu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažnost, intenzitu a délku trvání symptomů,</li> <li>• do jaké míry jsou symptomy možné PAS přítomny v různých kontextech (např. doma a ve škole),</li> <li>• dopad symptomů možné PAS na dítě samotné či na jeho rodinu,</li> <li>• úroveň obav rodičů nebo pečovatелů, případně obav dítěte nebo adolescenta,</li> <li>• faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tabulka 9. v kapitole 3),</li> <li>• pravděpodobnost alternativní diagnózy.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 2 „Včasný záchyt“, kde jsou doprovodné texty pro tabulky C1–C3.)</i></p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>23. Při odesílání dětí do PDIS uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise také následující informace, pokud jsou k dispozici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prenatální a perinatální anamnéza,</li> <li>• psychomotorický vývoj,</li> <li>• faktory spojené se zvýšeným prevalencí PAS (viz tab. 9 v kapitole 3),</li> <li>• anamnéza a vyšetření,</li> <li>• informace z předchozích hodnocení.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 2 „Včasný záchyt“, kde jsou doprovodné texty k doporučení.)</i></p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>29. Když je dítě odesláno k diagnostice PAS v rámci PDIS, měl by alespoň jeden člen tohoto týmu zvážit, zda provést:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostiku PAS a/nebo</li> <li>• alternativní diagnostický postup.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>30. Proveďte diagnostiku PAS, pokud u dítěte mladšího 3 let dojde k regresi v řeči nebo sociálních dovednostech.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>31. Děti odešlete k diagnostice PAS, jestliže:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• je pozorován regres řeči u dětí starších 3 let;</li> <li>• je pozorován regres motorických dovedností a motorického vývoje v jakémkoliv věku.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>32. Po rozhodnutí o provedení diagnostického procesu PAS, se souhlasem rodičů nebo pečovatелů a případně dítěte samotného:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• si vyžádejte zprávu od předškolního zařízení nebo školy, pokud ještě nebyla k dispozici;</li> <li>• shromážděte veškeré další informace o zdravotním stavu nebo poskytnuté sociální péči, včetně výsledků vyšetření sluchu a zraku.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

33. Vyhněte se opakovanému shromažďování informací a posuzování díky efektivní komunikaci mezi odborníky a organizacemi.	DDP	DDP
34. Začněte s procesem diagnostiky PAS nejpozději do 3 měsíců od odeslání dítěte.	DDP	DDP

### Proces diagnostiky

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4. Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) by měla mít kvalifikaci a kompetence k tomu, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>provedla diagnostické posouzení PAS,</li> <li>komunikovala s dětmi a dospívajícími s PAS nebo podezřením na PAS, a také s jejich rodiči a pečovateli a citlivě jim sdělila diagnózu.</li> </ul>	DDP		DDP	
5. Členové PDIS by dále měli být kompetentní k: <ul style="list-style-type: none"> <li>možnosti poradit dalším odborníkům, zda mají děti a dospívající odeslat k diagnostice PAS,</li> <li>rozhodnutí o potřebě diagnostiky u osob, které byly odeslány, nebo o potřebě odeslání k jiné službě,</li> <li>řízení diagnostického procesu a vykonání diagnostického posouzení PAS,</li> <li>sdělení výsledků diagnostiky PAS rodičům a pečovatelům, případně i dětem samotným,</li> <li>se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte sdílení informací z diagnostického vyšetření PAS přímo s příslušnými službami, například prostřednictvím návštěvy člena týmu ve škole,</li> <li>nabízení informací o vhodných službách a podpoře dětem, rodičům a pečovatelům.</li> </ul>	DDP		DDP	
6. PDIS by měla mít kvalifikaci (nebo přístup k odborníkům, kteří tuto kvalifikaci mají) potřebnou k provedení diagnostiky PAS u dětí se zvláštními potřebami, včetně: <ul style="list-style-type: none"> <li>přidružených onemocnění, jako jsou těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy,</li> <li>děti v náhradní výchovné péči.</li> </ul>	DDP		DDP	
7. Pokud jsou dospívající odesláni k diagnostice PAS v době přechodu do péče pro dospělé, měla by PDIS zvážit provedení této diagnostiky společně s relevantní sítí pro dospělé osoby s PAS, a to bez ohledu na intelektové schopnosti mladého člověka.	DDP		DDP	
35. Každé diagnostické vyšetření PAS by mělo zahrnovat: <ul style="list-style-type: none"> <li>podrobné otázky týkající se obav a pozorování rodičů, pečovatelů či případně dítěte či dospívajícího samotného;</li> <li>podrobné otázky týkající se zkušeností a behaviorálního projevu dítěte či dospívajícího v různých relevantních kontextech (doma, v procesu vzdělávání, v rámci sociální péče);</li> <li>podrobnou anamnézu týkající se vývoje dítěte a vývoje rysů a projevů chování odpovídající kritériím MKN-10. Zvažte užití specifických diagnostických nástrojů, které slouží ke strukturovanému shromáždění těchto informací;</li> </ul>	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• vyšetření a zhodnocení sociálních a komunikačních dovedností se zaměřením na projevy odpovídající diagnostickým kritériím MKN-10 nebo DSM-V (skrže interakce s dítětem, klinické pozorování, případně za využití specifických diagnostických metod určených pro diagnostiku PAS či psychologickou diagnostiku);</li> <li>• zdravotní anamnézu, včetně prenatální a perinatální anamnézy, rodinnou anamnézu, dřívější a současný zdravotní stav;</li> <li>• somatické vyšetření;</li> <li>• rozvahu o diferenciální diagnostice (viz doporučení 57);</li> <li>• systematické zhodnocení specifických stavů či onemocnění, která se mohou vyskytovat jako komorbidní s PAS (viz doporučení 58);</li> <li>• vypracování profilu dítěte či dospívajícího, který zahrnuje: jeho silné stránky, dovednosti, oslabení, postižení a potřeby, tak, aby mohly být tyto informace využity pro tvorbu intervenčního plánu založeného na specifických potřebách dítěte či dospívajícího, s ohledem na jeho rodinné a vzdělávací zázemí;</li> <li>• sdělení výsledků diagnostického procesu rodičům, pečovatelnům, případně dítěti či dospívajícímu samotnému.</li> </ul>				
<p>36. Proveďte celkové lékařské vyšetření a zaměřte se zejména na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kožní léze u neurofibromatózy nebo tuberózní sklerózy,</li> <li>• známky poranění, například v důsledku sebepoškozování či zanedbávání,</li> <li>• vrozené vady a dysmorfické znaky, vč. makrocefalie a mikrocefalie.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>		
<p>37. Zvažte užití dalších doplňujících vyšetření a zhodnocení dovedností, zkušeností a behaviorálního projevu dítěte či dospívajícího v dalších partiálních oblastech vhodných pro sestavení jeho podrobného profilu, například:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intelektový a kognitivní vývoj,</li> <li>• specifické poruchy učení,</li> <li>• řečové, jazykové a komunikační dovednosti,</li> <li>• jemná a hrubá motorika,</li> <li>• adaptabilita, adaptivní chování,</li> <li>• sebeobsluha,</li> <li>• emocionalita a emoční regulace (vč. „self-esteem“),</li> <li>• fyzické zdraví a prospívání,</li> <li>• senzitivita pro smyslové podněty,</li> <li>• chování, které může ovlivnit běžné denní fungování a zapojení dítěte do společnosti,</li> <li>• dovednosti v oblasti socializace.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>		
<p>38a. V průběhu procesu diagnostiky PAS užívejte spolu s klinickým úsudkem informace získané ze všech zdrojů.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>		
<p>38b. Diagnózu založte na diagnostických kritériích MKN-10.</p>	⊕⊕⊕⊕	„Use“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>39. Nespoléhejte se pouze na specifické diagnostické nástroje.</p>	⊕⊕⊕⊕	„Do not rely on“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<p>40. Mějte na paměti, že u některých dětí či dospívajících mohou být závěry ohledně diagnózy PAS i nadále nejisté. Zejména u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dětí mladších než 24 měsíců,</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>děti, jejichž vývojová úroveň odpovídá věku mladšímu než 18,</li> <li>adolescentů,</li> <li>děti se souběžnou duševní poruchou nebo poruchou chování (např. ADHD, porucha chování, možná reaktivní porucha přichylnosti).</li> </ul>		
41. Mějte na paměti, že u některých dětí či dospívajících mohou být přítomny některé projevy PAS, třebaže ve výsledku nebudou naplněna diagnostická kritéria PAS. Na základě jejich profilu zvažte doporučení příslušných služeb.	DDP	DDP
42. Pokud je z výsledku diagnostického procesu zřejmé, že dítě PAS netrpí, zvažte na základě jeho profilu doporučení příslušných služeb.	DDP	DDP
43. Mějte na paměti, že u dětí či dospívajících s komunikačními obtížemi může být obtížné rozpoznat funkční problémy s duševním zdravím.	DDP	DDP
44. Během diagnostického posouzení PAS zvažte případné riziko poškození dítěte či dospívajícího a přijměte příslušná opatření.	DDP	DDP
45. Dohodněte se s rodiči, pečovateli, případně dítětem či dospívajícím samotným, jakým způsobem budou v průběhu celého procesu diagnostiky PAS sdíleny informace, včetně výsledků vyšetření.	⊕⊕⊕⊕	„Discuss“ ⊕⊕⊕⊕ ↑?*
46. Po uzavření procesu diagnostiky PAS citlivě, osobně a bez prodlení projednejte s rodiči, pečovateli nebo dítětem/dospívajícím samotným jeho výsledky včetně jeho profilu. Vysvětlete, na základě čeho byly závěry učiněny, i když diagnóza PAS nebyla stanovena.	DDP	DDP
47. Při sdělování diagnózy rodičům, pečovatelům a dětem či dospívajícím používejte uznávané osvědčené postupy.	DDP	DDP
48. U dětí či dospívajících s potvrzenou diagnózou PAS diskutujte s rodiči nebo pečovateli a je-li to vhodné i se samotnými dětmi či dospívajícími, a vysvětlete: <ul style="list-style-type: none"> <li>co to je PAS,</li> <li>jak PAS pravděpodobně ovlivní vývoj a fungování dítěte.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	„Discuss“ ⊕⊕⊕⊕ ↑?*
49. Poskytněte rodičům nebo pečovatelům a případně dítěti či dospívajícímu samotnému písemnou zprávu o procesu diagnostiky PAS. Ta by měla vysvětlovat výsledky diagnostického procesu PAS a odůvodnění vyvozených závěrů.	⊕⊕⊕⊕	„Provide“ ⊕⊕⊕⊕ ↑?*
50. Sdílejte informace, včetně písemné zprávy o diagnostice, s PLDD.	⊕⊕⊕⊕	„Share“ ⊕⊕⊕⊕ ↑?*
51. Se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte či dospívajícího sdílejte informace s klíčovými odborníky zapojenými do péče o dítě či dospívajícího včetně odborníků v oblasti vzdělávání a sociální péče.	DDP	DDP
52. Dítětem či dospívajícím s diagnózou PAS nabídněte do 6 týdnů od ukončení diagnostiky následnou schůzku s příslušným členem PDIS za účelem další diskuze (například o závěrech vyšetření a důsledcích pro dítě či dospívajícího).	DDP	DDP
53. U dětí či dospívajících s diagnózou PAS diskutujte s rodiči/pečovateli o riziku výskytu PAS u sourozenců a budoucích dětí.	DDP	DDP
54. V případě, že se v průběhu diagnostického procesu PAS objeví diskrepance mezi pozorovanými projevy a tím, jakým způsobem o nich referují rodiče, pečovatelé, či jiné osoby oslovené v rámci vyšetření, zvažte: <ul style="list-style-type: none"> <li>získání dodatečných upřesňujících informací z dalších zdrojů a/nebo,</li> </ul>	DDP	DDP

<ul style="list-style-type: none"> <li>• opakování klinického pozorování v rozdílném prostředí (např. ve škole, mateřské škole, doma či jiné sociálním prostředí).</li> </ul>		
55. Pokud po diagnostickém procesu PAS panuje nejistota ohledně diagnózy, zvažte možnost dítě nadále ponechat ve sledování a v případě potřeby přehodnocovat nové skutečnosti vždy, když vyvstanou.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
56. Pokud po diagnostickém procesu vyvstane některá z těchto situací, zvažte získání druhého názoru (včetně doporučení dítěte k vyšetření v RKS či NKC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• přetrvávající nejistota ohledně diagnózy,</li> <li>• neshody ohledně diagnózy v rámci PDIS,</li> <li>• neshody s rodiči nebo pečovateli, případně s dítětem ohledně diagnózy,</li> <li>• lokálně nedostatečný přístup k prostředkům a kompetencím potřebným ke stanovení diagnózy u dítěte, které má komplexní koexistující komorbiditu, jako je závažné smyslové nebo pohybové postižení nebo poruchy duševního zdraví,</li> <li>• nedostatečná reakce na terapeutické zásahy poskytované dítěti.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

\* U doporučení 45, 48, 49, 50 byla stanovena síla doporučení jako nízká z důvodu následující poznámky skupiny tvůrců zdrojového KDP k doporučením: „The GDG did not consider this evidence was sufficiently robust to lead to recommendations for the NHS, but it provided an overview of the range of views and concerns raised by people when receiving their diagnosis“. I když je tedy sloveso v originálním doporučení rozkazovacím způsobu (viz kapitola: Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení), byla metodiky KDP a panelem schváleno označení doporučení jako slabé.

## Diferenciální diagnostika

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
57. Zvažte následující diagnózy (dle diagnostických kritérií MKN-10) pro diferenciální diagnostiku PAS, a dále, zda je třeba provést specifická vyšetření, která by pomohla vysvětlit sledované projevy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentální retardace (porucha učení a intelektu)</li> <li>• Poruchy psychického vývoje <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka</li> <li>○ Specifická vývojová porucha motorických funkcí</li> </ul> </li> <li>• Poruchy chování a emocí s obvyklým nástupem v dětství a v dospívání <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperkinetické poruchy, např. porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)</li> <li>○ Poruchy sociálních funkcí nástupem v dětství a dospívání, např. elektivní mutismus, reaktivní porucha, příchylnosti v dětství</li> <li>○ Emoční poruchy s nástupem specifickým pro dětství, např. separační úzkostní porucha v dětství</li> <li>○ Poruchy chování a smíšené poruchy chování a emocí, např. opoziční vzdorovité chování</li> <li>○ Tiky, stereotypní pohybová porucha</li> <li>○ Další poruchy chování a s obvyklým nástupem v dětství a dospívání</li> </ul> </li> <li>• Další poruchy duševní a poruchy chování <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Afektivní poruchy (poruchy nálady)</li> </ul> </li> </ul>	<b>DDP</b>		<b>DDP</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurotické, stresové a somatoformní poruchy, např. obsedantně-nutková porucha</li> <li>○ Schizofrenie, schizotypální poruchy a poruchy s bludy</li> <li>• Onemocnění, u nichž dochází k vývojové regresi             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rettův syndrom</li> <li>○ Vývojová a epileptická encefalopatie</li> </ul> </li> <li>• Další postižení             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Těžká porucha sluchu</li> <li>○ Těžká porucha zraku</li> <li>○ Zanedbávání, týrání</li> </ul> </li> </ul>		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

### Hodnocení koexistujících poruch

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
58. Zvažte, zda se u dítěte nevyskytuje některá z následujících poruch či projevů a v případě podezření na ně proveďte příslušná vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duševní poruchy a poruchy chování:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Porucha pozornosti s hyperaktivitou</li> <li>○ Úzkostné poruchy či fobie</li> <li>○ Afektivní poruchy (poruchy nálady)</li> <li>○ Opoziční vzdorovité chování</li> <li>○ Tiková porucha nebo Tourettův syndrom</li> <li>○ Obsedantně-nutková porucha</li> <li>○ Sebeпоškozující chování</li> </ul> </li> <li>• Další neurovývojové poruchy a potíže:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opožděný psychomotorický vývoj nebo mentální retardace</li> <li>○ Porucha motorických funkcí</li> <li>○ Specifické poruchy učení</li> <li>○ Poruchy řeči a jazyka</li> </ul> </li> <li>• Kterákoliv z diagnóz uvedená v doporučení 57 v rámci diferenciální diagnostiky</li> <li>• Zdravotní nebo genetické poruchy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epilepsie a vývojové a epileptické encefalopatie</li> <li>○ Chromozomální poruchy</li> <li>○ Genetické abnormality, vč. syndromu fragilního X</li> <li>○ Tuberózní skleróza</li> <li>○ Svalová dystrofie</li> <li>○ Neurofibromatóza</li> </ul> </li> <li>• Funkční poruchy a potíže:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Problémy se stravováním, včetně restriktivních diet</li> <li>○ Inkontinence moči, enuréza</li> <li>○ Zácpa, změna střevních návyků, fekální inkontinence, enkopréza</li> <li>○ Zraková nebo sluchová porucha</li> </ul> </li> </ul>				
		<b>DDP</b>		<b>DDP</b>

### Lékařská vyšetření

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
59. V rámci procesu diagnostiky PAS neprovádějte rutinně žádná lékařská vyšetření, ale zvažte v individuálních případech a na základě fyzikálního vyšetření, klinického úsudku a profilu dítěte následující:		<b>DDP</b>		<b>DDP</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>genetické testy dle zvážení vašeho lékařského genetika, vyskytnou-li se specifické dysmorfické rysy, vrozené anomálie a/nebo známky poruchy učení (intelektu),</li> <li>elektroencefalografie, pokud existuje podezření na epilepsii.</li> </ul>		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

### Informace pro rodiče a pečovatele

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>60. Poskytněte individuální informace o místní podpoře pro rodiče, pečovatele a děti či dospívající s PAS podle potřeb rodiny. To může zahrnovat:</p> <p>Kontaktní údaje na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>místní a celostátní podpůrné organizace (které mohou poskytnout například možnost setkat se s dalšími rodinami starajícími se o dítě s PAS nebo informace o specifických kurzech pro rodiče a pečovatele),</li> <li>organizace, které mohou poskytnout poradenství v oblasti sociální podpory,</li> <li>organizace, které mohou poskytnout informace o podpoře ve vzdělávání a sociální péči</li> <li>informace, které pomohou připravit se na budoucnost, například na přechod do služeb pro dospělé.</li> </ul>	<b>DDP</b>		<b>DDP</b>	
61. Ošetřující PLDD plní funkci koordinátora péče o dítě či dospívajícího s podezřením na PAS.	<b>DDP</b>		<b>DDP</b>	
<p>62. Úlohou koordinátora péče o dítě či dospívajícího s podezřením na PAS je:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fungovat jako jediný kontaktní bod pro rodiče, pečovatele, případně dítě či dospívajícího samotného, skrze který lze komunikovat se členy PDIS pro PAS;</li> <li>informovat rodiče, pečovatele, případně dítě či dospívajícího samotného o průběhu procesu diagnostiky PAS a předpokládaném dalším postupu;</li> <li>zajišťovat poskytování informací a podpory rodičům, pečovatelům, případně dětem či dospívajícím samotným;</li> <li>shromažďovat a evidovat informace důležité pro proces diagnostiky PAS.</li> </ul>	<b>DDP</b>		<b>DDP</b>	
63. Se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte či dospívajícího zpřístupněte jeho profil odborníkům ve školství (například prostřednictvím návštěvy člena PDIS pro PAS ve škole) a případně pracovníkům v sociální péči za účelem zlepšení individuálního vzdělávacího plánu dítěte a plánu založeném na jeho potřebách.	<b>DDP</b>		<b>DDP</b>	

## 2. Doporučení: Farmakoterapie – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

### Farmakologické intervence zaměřené na jádrové příznaky autismu

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>64. Pro léčbu jádrových příznaků autismu u dětí a dospívajících nedoporučujeme používat tyto intervence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotika</li> <li>• Antidepresiva</li> <li>• Antikonvulziva</li> <li>• Vylučovací diety (například bezlepková nebo bezkaseinová dieta)</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↓↓

### Farmakologické intervence změřené na problémové chování

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>65. Zvažte antipsychotickou medikaci pro zvládnání problémového chování u dětí a dospívajících s autismem, pokud psychosociální nebo jiné intervence nejsou dostatečné nebo nemohou být provedeny kvůli závažnosti chování. Antipsychotickou medikaci by měl zpočátku předepisovat a sledovat dětský psychiatr a/nebo psychiatr pro dospělé, který by měl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• identifikovat cílové chování;</li> <li>• rozhodnout o vhodném opatření pro sledování účinnosti, včetně frekvence a závažnosti chování a míry celkového dopadu;</li> <li>• po 3–4 týdnech zkontrolovat účinnost a případné nežádoucí účinky léku;</li> <li>• ukončit léčbu, pokud se po 6 týdnech neobjeví klinicky významná odpověď.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>66. Pokud jsou předepsána antipsychotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• začněte s nízkou dávkou,</li> <li>• použijte minimální účinnou dávku,</li> <li>• pravidelně kontrolujte přínos antipsychotické medikace a případné nežádoucí účinky.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„start“ „use“ „review“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>67. Při výběru antipsychotické léčby berte v úvahu vedlejší účinky, preference dítěte/dospívajícího s autismem (případně jeho rodičů nebo opatrovníka) a reakci na předchozí léčbu antipsychotiky.</p>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„take into account“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>68. Pokud je předepisování přeneseno na primární nebo komunitní péči, měl by specialista dát praktickému lékaři jasné pokyny, kdo bude zodpovědný za další předepisování:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• výběr cílového chování,</li> <li>• sledování prospěšných a nežádoucích účinků,</li> <li>• možnost minimálně účinného dávkování,</li> <li>• navrhovaná délka léčby a plány na ukončení léčby.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„should give“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Farmakologické intervence zaměřené na komorbidní psychiatrické poruchy

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
69. Farmakologická intervence pro zvládnání komorbidních psychiatrických poruch by měla být nabídnuta dětem a dospívajícím s autismem, včetně ADHD, poruch chování, deprese, epilepsie, obsedantně kompulzivní poruchy, tělesné dysmorfické poruchy a posttraumatické stresové poruchy.	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„Offer“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Farmakologické intervence zaměřené na poruchy spánku

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
70. Nepoužívejte farmakologickou intervenci na podporu spánku, s výjimkou případů kdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>problémy se spánkem přetrvávají i přes dodržování spánkového plánu,</li> <li>problémy se spánkem mají negativní dopad na dítě/dospívajícího a jeho rodinu nebo pečovatele.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓
71. Pokud se k podpoře spánku používá farmakologická intervence, měla by se: <ul style="list-style-type: none"> <li>používat pouze po konzultaci se specializovaným pediatrem nebo psychiatrem s odbornými znalostmi v oblasti léčby autismu nebo dětské spánkové medicíny;</li> <li>používat ve spolu s nefarmakologickými intervencemi;</li> <li>pravidelně přezkoumávat, aby se vyhodnotila trvalá potřeba farmakologického zásahu a aby se zajistilo, že přínosy nadále převažují nad vedlejšími účinky a riziky.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„it should“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↑?
72. Nepoužívejte omega-3 mastné kyseliny k řešení problémů se spánkem u dětí a dospívajících s autismem.	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓

### 3. Doporučení: Biomedicínské intervence – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

#### Biomedicínské intervence zaměřené na jádrové příznaky autismu

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
73. Pro léčbu autismu u dětí a dospívajících v žádném případě nedoporučujeme používat tyto intervence: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sekretin</li> <li>Chelatace</li> <li>Hyperbarická oxygenoterapie</li> <li>Vylučovací diety (například bezlepkovou nebo bezkaseinovou dietu)</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓

### 4. Doporučení: Psychosociální intervence – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

Doporučení o psychosociálních intervencích se dočasně nachází v Příloha G.

## Východiska

Tento klinický doporučený postup (KDP) je adaptací dvou doporučených postupů NICE: „*Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]*“<sup>1</sup> a „*Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]*“<sup>2</sup>. Ty jsou přísně metodologicky vypracovány a zohledňují aktuální dostupné vědecké poznatky. Předpokladem je, že odborníci při svém rozhodování v diagnostickém procesu poruch autistického spektra (PAS) plně zohlední tento klinický doporučený postup, jakož i individuální potřeby a preference svých pacientů a klientů. Aplikace KDP však není povinná, je potřeba přísně individuálně zohledňovat každého pacienta a klienta. Zásadní v rozhodovacím procesu je i konzultace s jeho rodinou a pečovateli.

Národní a regionální poskytovatelé zdravotní péče jsou povinni umožnit, aby byl tento KDP uplatňován, pokud si to jednotliví odborníci přejí. Měli by tak činit v kontextu priorit pro financování a rozvoj služeb a s ohledem na své povinnosti náležitě zohledňovat potřebu odstraňovat nezákonnou diskriminaci, podporovat rovnost příležitostí a snižovat nerovnosti v oblasti zdraví. Nic v tomto klinickém doporučeném postupu by nemělo být vykládáno způsobem, který by byl v rozporu s dodržováním těchto povinností.

## Cíle KDP

Cílem tohoto doporučeného postupu je zlepšit péči o děti a dospívající s PAS a zvýšit kvalitu života těchto dětí, jejich rodin a pečovatelů.

## Rozsah KDP

Tento doporučený postup se zabývá včasným záchytem a procesem diagnostiky PAS, farmakoterapií, biomedicínskými intervencemi a psychosociálními intervencemi u dětí a dospívajících od narození do 18 let věku včetně.

Z časových důvodů byla doporučení o psychosociálních intervencích v této verzi KDP dočasně umístěna do příloh (Příloha G).

V tomto KDP je používán termín poruchy autistického spektra (PAS), který zahrnuje všechny kategorie, ale i termín autismus, protože je kratší a pro některé osoby s autismem přijatelnější.<sup>3,4</sup>

## Uživatelé KDP

Tento doporučený postup je určen:

- Odborníkům z řad zdravotních pracovníků (pediatrů, dětských neurologů, dětských klinických psychologů a dětských psychiatrů, foniatrů, ORL lékařů, klinických logopedů ad.) a nezdravotnických pracovníků z oblasti vzdělávání, sociální péče a dobrovolnického sektoru
- Dětem a dospívajícím s PAS, jejich rodičům a pečovatelům

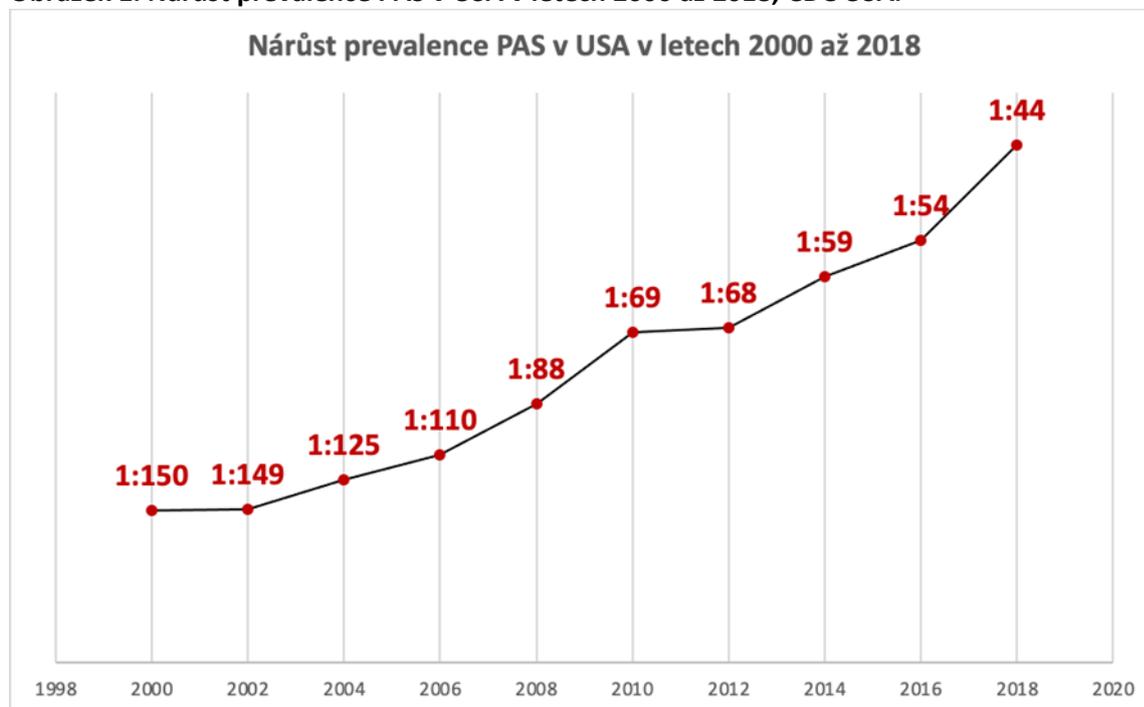
## Cílová populace

Děti od narození do 18 let včetně (s celou škálou úrovně rozumových schopností), jejich rodiče a pečovatelé.

## Epidemiologická data o nemoci v ČR

Prevalence poruchy autistického spektra celosvětově roste. Zatímco v roce 2000 mělo diagnózu PAS každé 150. dítě v USA (6,7/1000), v roce 2018 mělo tuto diagnózu již každé 44. dítě (23,0/1000),<sup>5</sup> obrázek 1.

Obrázek 1. Nárůst prevalence PAS v USA v letech 2000 až 2018, CDC USA.<sup>5</sup>



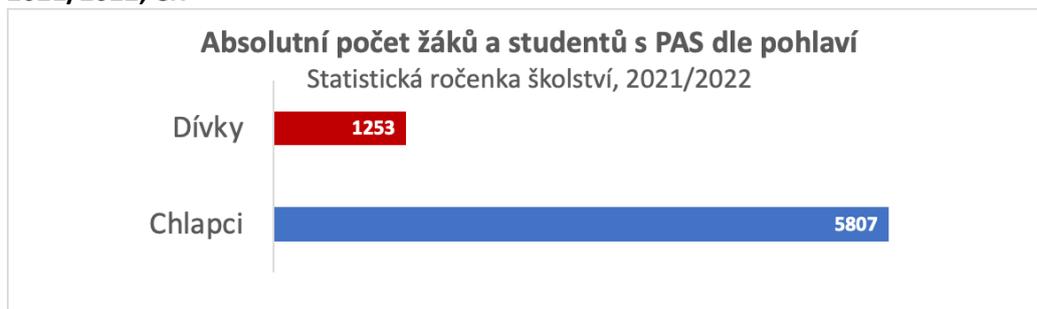
V ČR neexistuje přesná statistika týkající se prevalence PAS. Lze ji nepřímou odhadnout z administrativních dat, jako jsou údaje zdravotních pojišťoven nebo ze statistické ročenky školství. Počet vykázaných unikátních pacientů s diagnózou PAS (F84 dle MKN) ve věku 0 až 19 let byl v roce 2020 celkem 7 773, což je při přepočtu na počet obyvatel 3,55/1000 (zdroj: neveřejná data ÚZIS). V předškolní, školní a středoškolské docházce bylo ve školním roce 2021/2022 7 060 dětí a dospívajících s PAS, při přepočtu na žáky 3,99/1000.<sup>6</sup> Nižší číslo lze vysvětlit kombinací nedostatečných dat (jen pacienti s vykázanou péčí pojišťovně, statistika MŠMT) a všeobecným poddiagnostikováním PAS v populaci.

Stran poměru pohlaví diagnostikovaných autismem, v USA převládají chlapci vůči dívkám v poměru 4:1,<sup>5</sup> obrázek 2. V ČR vycházejíc ze statistické ročenky školství se poměr zvýší na 4,6:1, obrázek 3. Příčinou tohoto může být odlišná struktura populace dětí s PAS v ČR, více pravděpodobné je však poddiagnostikování v populaci dívek.

**Obrázek 2. Prevalence PAS dle pohlaví, hodnota na 1000 dětí, CDC USA, k roku 2018**

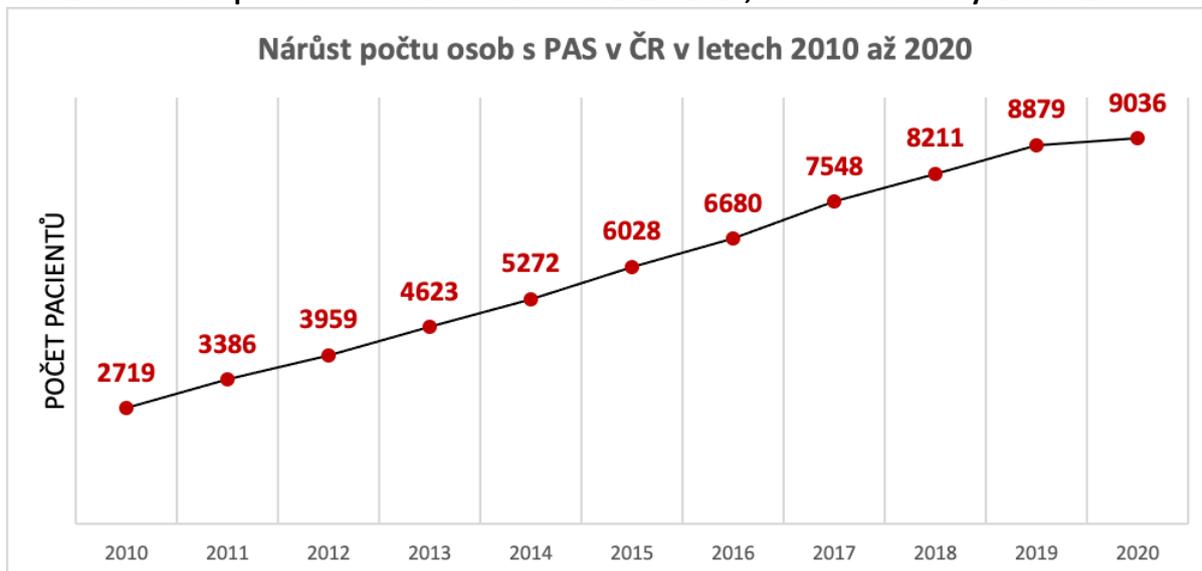


**Obrázek 3. Absolutní počet žáků a studentů s PAS dle pohlaví. Statistická ročenka školství, 2021/2022, ČR**



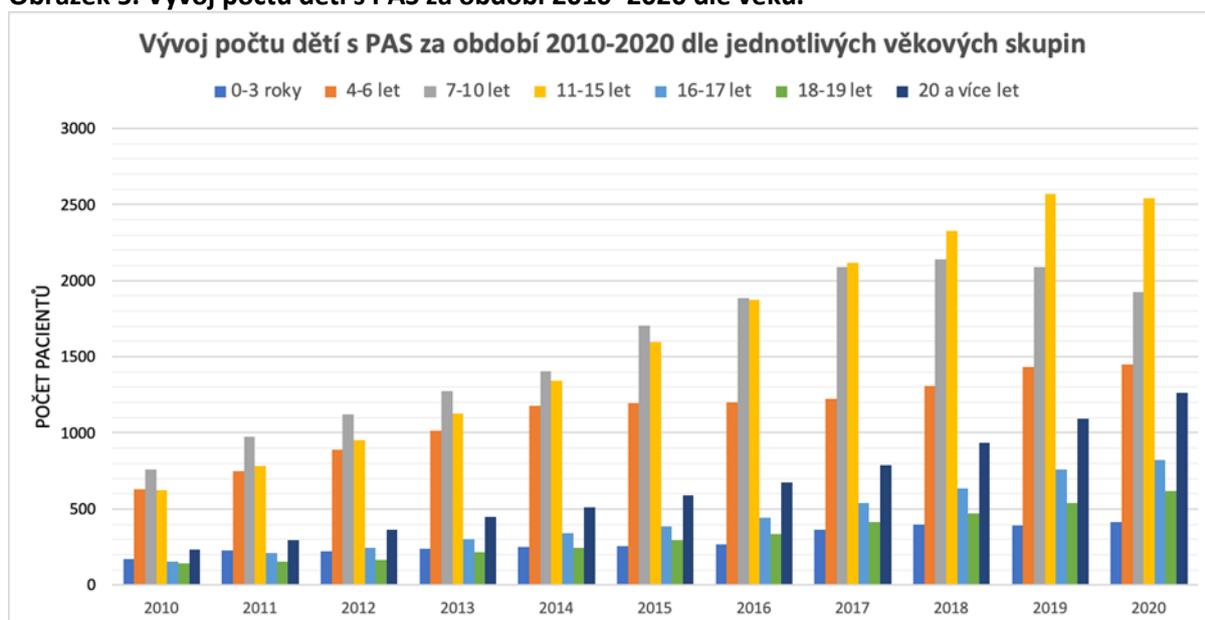
Podíváme-li se na graf nárůstu počtu osob s PAS v ČR v letech 2010 až 2020, vidíme, že mezi lety 2010 a 2018 došlo až k navýšení až 3,3x, obrázek 4. Pro srovnání, za stejné časové období došlo v USA k navýšení jen 1,5x. Vysvětlit to je možné zlepšujícími se možnostmi diagnostiky v ČR.

**Obrázek 4. Nárůst počtu osob s PAS v ČR v letech 2010–2020, absolutní hodnoty. Data ÚZIS**



Další zajímavá data poskytuje graf vývoje počtu dětí s PAS v letech 2010 až 2020 dle jednotlivých skupin. Zatímco ve věkové skupině 0 až 6 let bylo mezi lety 2010 a 2020 navýšení 2,3x, ve věkové skupině 7 až 15 let bylo navýšení 3,2x, viz obrázek 5. Příčinou tohoto může být nedokonalá časná diagnostika.

Obrázek 5. Vývoj počtu dětí s PAS za období 2010–2020 dle věku.<sup>7,8</sup>



V souhrnu: Epidemiologická situace týkající se PAS v ČR odpovídá celosvětovým trendům. Dílčí diskrepance v datech mohou mít více příčin, jak je uvedeno výše. Hlavní příčinou bývá jednak nedostatek údajů o epidemiologické situaci PAS v ČR, jednak určitá překážka v podobě nedostatečné kapacity diagnostiky.

Aktuální a precizní epidemiologická analýza je pro ev. navýšení či redistribuci diagnostických, ale i terapeutických nástrojů PAS stěžejní. Údaje z vykázané ambulantní péče pojišťovnam nejsou dostatečné; to platí i pro statistiku ve školství. Řešením by bylo zavedení národního registru dětí a dospělých s autismem, do kterého by se uváděly základní demografické a epidemiologické údaje včetně charakteristiky PAS a ev. uvedení kauzální genetické příčiny (konkrétní sekvenční varianty) pro případy, bude-li v budoucnu dostupná odpovídající genová terapie (např. SHANK3).

## Poruchy autistického spektra – teoretická východiska

Termínem PAS (porucha autistického spektra) se rozumí kvalitativní rozdíly a poruchy ve vzájemné sociální interakci a sociální komunikaci v kombinaci s omezenými zájmy a rigidním chováním s repetitivními prvky. PAS je diagnostikována u dětí, dospívajících a dospělých, pokud jejich chování splňuje kritéria definovaná v Mezinárodní klasifikaci nemocí a souvisejících zdravotních problémů (MKN-10) a Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch (čtvrté vydání-revize textu, DSM IV-TR; nyní páté vydání, DSM-5) a má významný dopad na fungování jedince.

V současné době je v ČR stále v platnosti [desátá revize \(MKN-10\)](#). [Světová zdravotnická organizace \(WHO\)](#) připravila 11. revizi [MKN](#), která vstoupila v platnost dne 1. ledna 2022 s pětiletým přechodným obdobím. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky v rámci projektu [Národního centra pro medicínské nomenklatury a klasifikace](#) pracuje na procesu implementace MKN-11 do českého systému zdravotní péče, který potrvá několik let.

Skupina pro tvorbu doporučených postupů uznala, že jednotlivci a skupiny dávají přednost různým názvům, kupříkladu poruchy autistického spektra, autismus a neurodiverzita (často ponecháno v anglickém neurodiverse).

PAS je celoživotní porucha, která má velký dopad na dítě nebo dospívajícího a jeho rodinu nebo pečovatele. V prvních dnech a týdnech po diagnostice autismu mohou rodiny a pečovatelé, i samotné dítě nebo dospívající, prožívat různé emoce, jako je např. šok a obavy o budoucnost. Mohou však zažívat také hluboký pocit úlevy v případě, že cítí, že ostatní rozumí jejich pocitům a obavám. Stanovení diagnózy a posouzení potřeb může nabídnout pochopení toho, proč se dítě nebo dospívající liší od svých vrstevníků, a může otevřít dveře k podpoře a službám ve školství, zdravotnictví a sociální péči a cestu do dobrovolnických organizací a ke kontaktu s dalšími dětmi a rodinami s podobnými zkušenostmi. To vše může zlepšit kvalitu života dítěte nebo dospívajícího a jeho rodiny.

Základní projevy PAS se obvykle objevují již v raném dětství, ale nemusí se projevit do doby dokud, se nezmění okolnosti, ve kterých dítě nebo dospívající žije, například počátek docházky do mateřské nebo základní školy nebo přechod na střední školu. PAS jsou silně spojeny s řadou koexistujících onemocnění. Nedávné studie ukázaly, že přibližně 70 % osob s PAS splňuje diagnostická kritéria také pro nejméně jednu další (často dosud nerozpoznanou) psychiatrickou poruchu, která dále zhoršuje jejich psychosociální fungování. Intelektuální postižení (inteligenční kvocient [IQ] nižší než 70) se vyskytuje přibližně u 50 % mladých lidí s PAS.

Dříve se mělo za to, že PAS je neobvyklá vývojová porucha, ale podle nedávných studií se jeho výskyt zvýšil a nyní se předpokládá, že se vyskytuje nejméně u 2 % dětí. To zvýšilo poptávku po diagnostických službách pro děti a dospívající všech věkových kategorií ve zdravotnictví.

Klíčovou roli při rozpoznávání a diagnostice PAS hrají zdravotní služby. Úroveň porozumění PAS mezi zdravotníky a dalšími příslušnými odborníky a dostupnost služeb se v jednotlivých oblastech značně liší. Navíc u dětí a dospívajících s některými souběžnými diagnózami, jako je např. porucha intelektu, je méně pravděpodobné, že bude diagnostikována PAS, což vede k rozdíům v oblasti poskytování zdravotní péče.

Důležitá je koordinace spolupráce mezi zdravotnickými zařízeními a dalšími klíčovými službami, jako je školství, sociální péče a neziskový sektor. Pracovníci těchto institucí by měli také spolupracovat s dítětem nebo dospívajícím s PAS a jeho rodinou nebo pečovatelem.

V tomto klinickém doporučeném postupu je používán termín „náhradní výchovná péče“ jako pojmenování pro náhradní rodinnou péči a ústavní péči ve školských zařízeních pro výkon ústavní výchovy, ochranné výchovy a pro preventivně výchovnou péči.

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

### 1. Diagnostika

1. Jaké projevy a klinické znaky by měly odborníka přivést ke zvážení přítomnosti PAS? Kdy by mělo být dítě nebo dospívající odeslán k diagnostice?
2. Jaké nástroje pro stanovení rizika PAS jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky u dítěte/dospívajícího, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS?
3. Jaké informace o dítěti, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS, a o jeho rodině zvyšují pravděpodobnost výskytu PAS a jsou užitečné posuzování potřeby diagnostiky?
  - a) Rizikové faktory
  - b) Poruchy se zvýšeným rizikem PAS
4. Jaké informace z jiných zdrojů o dítěti, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS, jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky? (Např. informace o tom, jak dítě funguje v různých prostředích, jako je škola a domov; zprávy o sociální péči a informace z dalších zařízení.)
5. Jaké by měly být části diagnostického procesu? Kdy by měly být provedeny, u kterých podskupin a v jakém pořadí? Jak by měly být informace integrovány ke stanovení diagnózy?
  - a) Jaká je přesnost diagnostických nástrojů specifických pro PAS?
  - b) Jaká je shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy PAS?
  - c) Jaké další hodnotící nástroje pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus a hodnotících škál?
  - d) Je diagnostické vyšetření přesnější a spolehlivější, pokud je provedeno panelem kliniků, nebo jediným lékařem?
  - e) Jaká je neměnnost diagnózy PAS dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase?
6. Jak by měly být výsledky diagnostického vyšetření sděleny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatelům?
7. Jaké kroky by měly následovat po procesu diagnostiky dětí a dospívajících, u nichž nebyla PAS diagnostikována ihned?
8. Jaké jsou nejdůležitější diagnózy pro diferenciální diagnostiku PAS (a)? Jaké znaky pozorované při procesu diagnostiky spolehlivě odlišují jiné stavy od PAS (b)?
9. Jaké jsou běžné koexistující poruchy PAS, které by měly být zohledněny v rámci diagnostického procesu?
10. Jaká vyšetření by měla být součástí diagnostického procesu? Kdy by měla být provedena, u kterých podskupin a v jakém pořadí?
11. Jaké informace potřebují děti, dospívající a jejich rodiče/pečovatelé při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?
12. Jaké druhy každodenní a průběžné podpory (nikoli specifické terapeutické intervence/léčby PAS) by měly být nabízeny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatelům při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?

## 2. Léčba

13. Jaké farmakologické intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?
14. Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy chování u dětí a dospívajících s autismem?
15. Jaké farmakologické intervence ovlivňují komorbidní psychiatrické poruchy u dětí a dospívajících s autismem?
16. Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy spánku u dětí a dospívajících s autismem?
17. Jaké biomedicínské intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

### 1. Diagnostika

#### 1. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Případy: Děti a dospívající diagnostikovaní s PAS dle MKN nebo DSM, kontroly: normálně se vyvíjející děti a dospívající
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Symptomy PAS dle DSM-IV/MKN-10/SIGN
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	(Neuvedeno)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita symptomů k detekci PAS

#### 2. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti/dospívající, u nichž bylo zjištěno podezření na PAS; mající symptomy naznačující přítomnost PAS a/nebo neuspěli v hodnocení v nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo patří do vysoce rizikové skupiny (např. syndrom fragilního X, sourozenec s PAS)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Nástroje pro stanovení rizika PAS
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Diagnostika PAS podle kritérií DSM nebo MKN
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita pro předpověď pozdější diagnózy PAS

#### 3. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti a dospívající diagnostikovaní s PAS
		b) Děti nebo dospívající trpící jedním z následujících souběžných onemocnění: mentální postižení, syndrom fragilního X, tuberózní skleróza, novorozenecká encefalopatie/epileptická encefalopatie (vč. dětských křečí), mozková obrna, Downův syndrom, Duchennova svalová dystrofie, neurofibromatóza, fetální alkoholový syndrom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	a) Faktory související s rodiči nebo obecně rodinné faktory, perinatální nebo neonatální faktory, faktory související s těhotenstvím, faktory prostředí
		b) NA
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	a) Přiřazené kontroly nebo kontroly z populace bez PAS
		b) NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Poměr šancí (OR), nebo relativní riziko (RR) po úpravě možných matoucích proměnných
		b) Prevalence PAS diagnostikovaných dle DSM-IV nebo MKN-10

#### 4. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	NA
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	NA

#### 5. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti, které byly identifikovány jako rizikové: mající symptomy naznačující PAS a/nebo neuspěly v hodnocení nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo jsou vysoce rizikovou skupinou (syndrom fragilního X, sourozenec s PAS)
		b) NA
		c) Děti, u nichž byly identifikovány symptomy naznačující PAS a/nebo neuspěly v hodnocení nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo jsou vysoce rizikovou skupinou (syndrom fragilního X, sourozenec s poruchou autistického spektra atd.)
		d) Děti/dospívající do 19 let odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, nebo děti/dospívající, kterým byla stanovena diagnóza PAS, u nichž byla posuzována shoda mezi diagnostickými metodami
		e) Děti předškolního věku s diagnózou PAS, nebo jiné poruchy než poruchy autistického spektra podle DSM-IV nebo MKN-10
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	a) „Autism Diagnostic Interview – (Revised)“ (ADI/ADI-R); „Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview“ (3di); „Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders“ (DISCO); „Autism Diagnostic Observation Schedule“ (ADOS); „Gilliam Autism Rating Scale“ (GARS); kombinace výše uvedených metod
		b) NA
		c) Hodnoticí nástroje: hodnocení intelektuálních schopností, WISC, nebo hodnocení receptivní a expresivní řeči, která pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus a hodnotících škál (např. ADI-R, 3di, DISCO, ADOS, GARS)
		d) Vyšetření jediným lékařem
		e) NA
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	a) DSM nebo MKN diagnóza PAS
		b) NA
		c) DSM-IV nebo MKN-10 diagnóza PAS
		d) Vyšetření diagnostický tým
		e) NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Senzitivita a specificita jednotlivých diagnostických nástrojů nebo jejich kombinací
		b) NA
		c) Přesnost, spokojenost pacienta/rodiče

		d) Shoda jediného lékaře a diagnostického týmu
		e) Podíl dětí, kterým byla při pozdějším diagnostickém vyšetření ponechána původní diagnóza

## 6. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Děti a dospívající s diagnózou PAS</li> <li>Rodiče/pečovatelé dětí a dospívajících s PAS</li> </ul>
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	(neuveдено)
<b>C</b>	KOMPARACE	(neuveдено)
<b>O</b>	VÝSTUPY	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vhodný způsob: způsoby sdělení diagnózy, které rodičům v klinické praxi přinesly pocit spokojenosti/úlevy.</li> <li>Nevhodný způsob: způsoby komunikace, které v rodinách s poruchou autistického spektra vyvolaly v klinické praxi negativní emoce, jako je agonie, zmatenost, nedůvěra ve výsledek diagnózy nebo ostych při komunikaci s odborníky.</li> <li>Očekávání rodičů, jak by jim měla být diagnóza sdělena.</li> </ul>

## 7. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	NA
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	KOMPARACE	NA
<b>O</b>	VÝSTUPY	NA

## 8. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	a) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, vývojových problémů, poruch chování nebo s pozitivním výsledkem screeningového testu pro PAS
		b) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, kterým byla stanovena diagnóza PAS
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	a) Duševní poruchy a poruchy chování, neurovývojové nebo neurologické poruchy
		b) Diferenciální znaky zjištěné během diagnostického procesu, jako je IQ, jazykové schopnosti, komunikační vzorce atd.
<b>C</b>	KOMPARACE	a) Referenční test: Konečná diagnóza PAS stanovena podle kritérií DSM-IV nebo MKN-10
		b) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, kterým nebyla stanovena diagnóza PAS
<b>O</b>	VÝSTUPY	a) Prevalence čtyř nejčastějších diagnóz jiných než PAS v populaci odeslané k diagnostickému vyšetření PAS spektra

		seskupené podle tvůrců zdrojového doporučeného postupu do širokých kategorií
		b) Diferenciální znaky

### 9. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající s diagnózou PAS podle kritérií DSM-IV nebo MKN-10
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Poruchy, které koexistují s poruchami autistického spektra: duševní poruchy (porucha pozornosti s hyperaktivitou [ADHD], obsedantně kompulzivní porucha [OCD], úzkost; deprese, Tourettův syndrom, tikové poruchy); poruchy chování; další neurovývojové poruchy (poruchy řeči a jazyka, mentální postižení, poruchy koordinace, poruchy učení v oblasti počítání a čtení); zdravotní nebo neurologické poruchy (funkční gastrointestinální problémy, tuberózní skleróza; neurofibromatóza)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Prevalence dalších zdravotních poruch (včetně psychiatrických poruch) v populaci s PAS

### 10. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti diagnostikované s PAS podle DSM-IV nebo MKN-10
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Fyzikální vyšetření (tuberózní skleróza, vrozené anomálie neurofibromatózy atd.), strukturální vyšetření mozku (MRI, EEG atd.), genetická vyšetření (syndrom fragilního X, karyotyp atd.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Počet/procento abnormálních výsledků; počet/procento dětí/dospívajících, u nichž byl biomedicínským vyšetřením zjištěna nebo potvrzena PAS (potenciální nebo skutečná)

### 11. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti a dospívající lidé diagnostikovaní s PAS b) Rodiče/pečovatelé dětí a dospívajících s PAS
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Informace poskytované rodině s výskytem PAS
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Vhodné informace: Informace, které by mohly zlepšit správné pochopení diagnózy PAS ze strany rodiny, zlepšit stav duševního zdraví rodiny a přispět k rehabilitaci dětí. b) Nevhodné informace: Informace, které mají negativní dopad na duševní zdraví rodiny a rehabilitaci dětí. c) Očekávání rodičů ohledně toho, jaké informace by jim měly být poskytnuty.

## 12. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající, kteří byli odesláni k diagnostickému vyšetření na PAS a jejich rodiče/pečovatelé
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<p>a) Vhodná podpora: Podpora, která by mohla mít pozitivní dopad na duševní zdraví rodiny a rehabilitaci dětí.</p> <p>b) Nevhodná podpora: Podpora, která má negativní dopad na duševní zdraví rodiny a sanaci dětí.</p> <p>c) Očekávání rodičů ohledně toho, jaký druh podpory by jim měl být poskytnut.</p>

## 2. Léčba

## 13. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	<p>Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci. Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> <p>Mezi vyloučené skupiny patří:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na zlepšení jádrových příznaků autismu jako přímý, nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

#### 14. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci. Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění poruch chování u autismu jako přímý, nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

#### 15. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci. Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění komorbidních psychiatrických poruch u autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody</li> </ul>

		<p>ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 16. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	<p>Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci. Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> <p>Mezi vyloučené skupiny patří:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění poruch spánku u autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

## 17. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	<p>Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci. Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> <p>Mezi vyloučené skupiny patří:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Biomedicínské intervence zaměřené na zlepšení jádrových příznaků autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.

<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>• Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>• Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v září 2021 v celkem 126 databázích, repozitářích a na webových stránkách zdravotnických organizací (seznam zdrojů viz níže). Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie skládající se z těchto klíčových slov: „autism“, „autistic“, „Kanner“, „Rett“, „Asperger“, „PDD“, „pervasive child development disorders“ a jejich ekvivalentů v dalších jazycích.

Celkově bylo identifikováno 48 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky. Jako zdrojové doporučení postupy byl na základě hodnocení pomocí nástroje AGREE II<sup>7,8</sup> zvoleny dva klinické doporučené postupy společnosti NICE, k jejichž použití byla zakoupena licence řešitelem projektu KDP.

### Zvolené doporučené postupy:

- Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis a Clinical guideline [CG128]<sup>1</sup>
- Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]<sup>2</sup>

### Seznam prohledávaných zdrojů pro identifikaci KDP

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	<a href="https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html">https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html</a>
The Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)	<a href="https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html">https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html</a>
Australian Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a>
Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)	<a href="http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/">http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/</a>
Belgian Health Care Knowledge Centre	<a href="https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports">https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports</a>
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	<a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a>
Bibliothèque médicale AF Lemanissier	<a href="http://www.bmlweb.org/consensus.html">http://www.bmlweb.org/consensus.html</a>
BIGG international database of GRADE guidelines	<a href="http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/">http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/</a>
BMJ Practice	<a href="https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/595">https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/595</a>
British Columbia Guidelines	<a href="https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D">https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D</a>
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>
Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)	<a href="http://www.chu-rouen.fr/cismef/">http://www.chu-rouen.fr/cismef/</a>
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	<a href="https://joulecma.ca/cpg/homepage">https://joulecma.ca/cpg/homepage</a>
Domus medica Belgium	<a href="https://domusmedica.be/richtlijnen">https://domusmedica.be/richtlijnen</a>
Dynamed	<a href="https://www.dynamed.com/">https://www.dynamed.com/</a>
ECRI Guidelines Trust	<a href="https://guidelines.ecri.org/">https://guidelines.ecri.org/</a>
Epistemonikos GRADE Guideline Repository	<a href="https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline">https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline</a>

<b>Food and Drug Administration</b>	<a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents#guidancesearch">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents#guidancesearch</a>
<b><u>Guías de Práctica Clínica</u></b>	<a href="https://guidelines.international/gpc">https://guidelines.international/gpc</a>
<b>Guías de práctica clínica, Argentina</b>	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica">https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica</a>
<b>Guías de práctica clínica, Argentina</b>	<a href="http://www.afam.org.ar/guias.html">http://www.afam.org.ar/guias.html</a>
<b>Guías de práctica clínica, Argentina</b>	<a href="http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica">http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica</a>
<b>Guías de práctica clínica, Argentina</b>	<a href="http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-cl-nica=1">http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-cl-nica=1</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html">https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="http://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?valor=Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%Adnica">http://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?valor=Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%Adnica</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="https://sumimedical.com/guias-de-practica-clinica-gpc/">https://sumimedical.com/guias-de-practica-clinica-gpc/</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="https://coosalud.com/documentos-tecnicos-ripss/">https://coosalud.com/documentos-tecnicos-ripss/</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx</a>
<b>Guías de práctica clínica, Chile</b>	<a href="https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/">https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/</a>
<b>Guías de práctica clínica, Ekvádor</b>	<a href="https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica/">https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica/</a>
<b>Guías de práctica clínica, Peru</b>	<a href="https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/guias-de-practica-clinica">https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/guias-de-practica-clinica</a>
<b>Guías de práctica clínica, Peru</b>	<a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html</a>
<b>Guías de práctica clínica, Uruguay</b>	<a href="https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/areas-programas-salud">https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/areas-programas-salud</a>
<b>Guidelines</b>	<a href="https://www.guidelines.co.uk/summaries">https://www.guidelines.co.uk/summaries</a>
<b>Guideline Central</b>	<a href="https://www.guidelinecentral.com/">https://www.guidelinecentral.com/</a>
<b>HTA Austria - Austrian Institute for Health Technology Assessment</b>	<a href="http://eprints.aihta.at/">http://eprints.aihta.at/</a>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/">https://www.has-sante.fr/</a>
<b>Health Quality Ontario</b>	<a href="https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations">https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations</a>
<b>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)</b>	<a href="http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67">http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67</a>
<b>Health Information and Quality Authority</b>	<a href="https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/guides">https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/guides</a>
<b>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</b>	<a href="https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html">https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html</a>
<b>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</b>	<a href="https://www.icsi.org/guidelines/">https://www.icsi.org/guidelines/</a>
<b>International HTA database</b>	<a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a>
<b>Irish Health Repository</b>	<a href="https://www.lenus.ie/community-list">https://www.lenus.ie/community-list</a>
<b>Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF) - MAGICapp</b>	<a href="https://app.magicapp.org/app#/guidelines">https://app.magicapp.org/app#/guidelines</a>
<b>Ministério da Saúde, Brazilie</b>	<a href="http://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes">http://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes</a>
<b>Ministry of Health New Zealand</b>	<a href="https://www.health.govt.nz/publications">https://www.health.govt.nz/publications</a>

<b>Ministry of Health Singapore</b>	<a href="https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical">https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical</a>
<b>National Clinical Guidelines Qatar</b>	<a href="https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Pages/national-clinical-guidelines.aspx">https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Pages/national-clinical-guidelines.aspx</a>
<b>National Health and Medical Research Council, Australia</b>	<a href="https://www.nhmrc.gov.au/">https://www.nhmrc.gov.au/</a>
<b>National Institute for Clinical Evidence (NICE)</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>
<b>National Patient Safety Office, Ireland</b>	<a href="https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/">https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/</a>
<b>Nederland huisartsen genootschap</b>	<a href="https://www.nhg.org/">https://www.nhg.org/</a>
<b>Norwegian Institute of Public Health (NIPH)</b>	<a href="https://www.fhi.no/en/qk/HTA/">https://www.fhi.no/en/qk/HTA/</a>
<b>PAHO guidelines</b>	<a href="https://www.paho.org/hq/index.php?lang=en">https://www.paho.org/hq/index.php?lang=en</a>
<b>Registered Nurses Association of Ontario</b>	<a href="http://www.rnao.org">http://www.rnao.org</a>
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b>	<a href="https://www.sign.ac.uk/">https://www.sign.ac.uk/</a>
<b>Socialstyren</b>	<a href="https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/">https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/</a>
<b>SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità</b>	<a href="https://snlg.iss.it/?cat=59">https://snlg.iss.it/?cat=59</a>
<b>Sundhedsstyrelsen, Denmark</b>	<a href="https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR">https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR</a>
<b>Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin</b>	<a href="https://www.duodecim.fi/">https://www.duodecim.fi/</a>
<b>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU).</b>	" <a href="https://www.sbu.se/en/publications/">https://www.sbu.se/en/publications/</a>
<b>Štandardné postupy v zdravotníctve</b>	<a href="https://www.standardnepostupy.sk/standardne-postupy-v-zdravotnictve/">https://www.standardnepostupy.sk/standardne-postupy-v-zdravotnictve/</a>
<b>The Canadian Task Force on Preventive Health Care</b>	<a href="https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/">https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/</a>
<b>The GIN international guideline library</b>	<a href="https://guidelines.ebmportal.com/">https://guidelines.ebmportal.com/</a> ,
<b>TRIPdatabase</b>	<a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a>
<b>UnitedHealthcare</b>	<a href="https://www.uhcprovider.com/en/policies-protocols/clinical-guidelines.html">https://www.uhcprovider.com/en/policies-protocols/clinical-guidelines.html</a>
<b>VA/DoD Clinical Practice Guidelines</b>	<a href="https://www.healthquality.va.gov/index.asp">https://www.healthquality.va.gov/index.asp</a>
<b>Washington State Health Care Authority</b>	<a href="https://www.hca.wa.gov/about-hca/health-technology-assessment">https://www.hca.wa.gov/about-hca/health-technology-assessment</a>
<b>World Health Organisation</b>	<a href="https://www.who.int/publications/guidelines/en/">https://www.who.int/publications/guidelines/en/</a>
<b>Irish Institute of Clinical Neuroscience</b>	<a href="https://www.iicn.ie/education/practice_guidelines.485.html">https://www.iicn.ie/education/practice_guidelines.485.html</a>
<b>La Sociedad Española de Neurología</b>	<a href="http://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos">http://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos</a>
<b>The Association of British Neurologists</b>	<a href="https://www.theabn.org/page/abnguidelines">https://www.theabn.org/page/abnguidelines</a>
<b>Österreichische Gesellschaft für Neurologie</b>	<a href="https://www.oegn.at/neurologie-in-oesterreich/leitlinien/leitlinien-schnellsuche/">https://www.oegn.at/neurologie-in-oesterreich/leitlinien/leitlinien-schnellsuche/</a>
<b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b>	<a href="https://www.dgn.org/leitlinien">https://www.dgn.org/leitlinien</a>
<b>Canadian Neurological Sciences Federation</b>	<a href="http://www.cnsfederation.org/cnsf/cpd/clinical-practice-guidelines/">http://www.cnsfederation.org/cnsf/cpd/clinical-practice-guidelines/</a>
<b>Australian and New Zealand Association of Neurologists</b>	<a href="https://www.anzan.org.au/">https://www.anzan.org.au/</a>
<b>Česká neurologická společnost</b>	<a href="https://www.czech-neuro.cz/">https://www.czech-neuro.cz/</a>
<b>American Association of Neuromuscular &amp; Electrodiagnostic Medicine</b>	<a href="https://www.aanem.org/Practice/Guidelines">https://www.aanem.org/Practice/Guidelines</a>
<b>European Academy of Neurology</b>	<a href="https://www.ean.org/Reference-Center.2699.0.html">https://www.ean.org/Reference-Center.2699.0.html</a>

<b>The Peripheral Nerve Society</b>	<a href="https://www.pnsociety.com/i4a/pages/index.cfm?pageid=3309">https://www.pnsociety.com/i4a/pages/index.cfm?pageid=3309</a>
<b>American Academy of Neurology</b>	<a href="https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/">https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/</a>
<b>Australian neuromuscular network</b>	<a href="https://www.ann.org.au/guidelines/">https://www.ann.org.au/guidelines/</a>
<b>The European Federation of Neurological Associations</b>	<a href="https://www.efna.net/about-us/annual-reports/">https://www.efna.net/about-us/annual-reports/</a>
<b>TREAT-NMD</b>	<a href="https://treat-nmd.org/about-the-treat-nmd-network/">https://treat-nmd.org/about-the-treat-nmd-network/</a>
<b>The Honk Kong Society of Neuromuscular Diseases</b>	<a href="https://www.hksnmd.org/en/">https://www.hksnmd.org/en/</a>
<b>World Federation of Neurology</b>	<a href="https://wfneurology.org/">https://wfneurology.org/</a>
<b>Slovenská neurologická spoločnosť</b>	<a href="https://www.sksnes.sk/Slovenska-neurologicka-spolocnost.htm">https://www.sksnes.sk/Slovenska-neurologicka-spolocnost.htm</a>
<b>American Academy of Neurology</b>	<a href="https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/">https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/</a>
<b>Česká neurologická společnost</b>	<a href="https://www.czech-neuro.cz/pro-odborniky/doporučene-postupy/klinicke-standardy/">https://www.czech-neuro.cz/pro-odborniky/doporučene-postupy/klinicke-standardy/</a>
<b>Česká liga proti epilepsii</b>	<a href="http://www.clpe.cz/dokumenty.htm">http://www.clpe.cz/dokumenty.htm</a>
<b>ILAE:International league against epilepsy</b>	<a href="https://www.ilae.org/guidelines">https://www.ilae.org/guidelines</a>
<b>American Epilepsy Society</b>	<a href="https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines">https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines</a>
<b>World Federation of Neurology"</b>	<a href="https://wfneurology.org/">https://wfneurology.org/</a>
<b>European Academy of Neurology</b>	<a href="https://www.ean.org/Reference-Center.2699.0.html">https://www.ean.org/Reference-Center.2699.0.html</a>
<b>Slovenská neurologická spoločnosť</b>	<a href="http://sls.sk/snes/odporucania/">http://sls.sk/snes/odporucania/</a>
<b>Neurocritical Care Society</b>	<a href="https://www.neurocriticalcare.org/resources/guidelines">https://www.neurocriticalcare.org/resources/guidelines</a>
<b>La Sociedad Española de Neurología</b>	<a href="https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos">https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos</a>
<b>Société Française de Neurologie</b>	<a href="https://www.sf-neuro.org/">https://www.sf-neuro.org/</a>
<b>Epilepsy Foundation</b>	<a href="https://www.epilepsy.com/">https://www.epilepsy.com/</a>
<b>International Bureau for Epilepsy</b>	<a href="https://www.ibe-epilepsy.org/">https://www.ibe-epilepsy.org/</a>
<b>International Federation of Clinical Neurophysiology</b>	<a href="https://www.ifcn.info/index.asp">https://www.ifcn.info/index.asp</a>
<b>American Clinical Neurophysiology Society</b>	<a href="https://www.acns.org/practice/guidelines">https://www.acns.org/practice/guidelines</a>
<b>Pharmacist advancing healthcare</b>	<a href="https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines/Browse-by-Document-Type/Guidelines">https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines/Browse-by-Document-Type/Guidelines</a>
<b>SA Health Clinical Practice Guidelines</b>	<a href="https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/Public+Content/SA+Health+Internet/Clinical+resources/SA+Health+Clinical+Practice+Guidelines/">https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/Public+Content/SA+Health+Internet/Clinical+resources/SA+Health+Clinical+Practice+Guidelines/</a>
<b>CHEST Guidelines and Consensus Statement</b>	<a href="https://journal.chestnet.org/guidelines">https://journal.chestnet.org/guidelines</a>
<b>AUTISM EUROPE</b>	<a href="https://www.autismeurope.org/">https://www.autismeurope.org/</a>
<b>Groupement National des Centres Ressources Autisme (GNCRA)</b>	<a href="https://gncra.fr/">https://gncra.fr/</a>
<b>Autistica</b>	<a href="https://www.autistica.org.uk/">https://www.autistica.org.uk/</a>
<b>Odborná lékařská společnost ČLS JEP</b>	<a href="http://www.cls.cz/">http://www.cls.cz/</a>
<b>US Preventive Services Task Force</b>	<a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/</a>
<b>American College of Physicians</b>	<a href="https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines">https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines</a>
<b>Česká pediatrická společnost</b>	<a href="https://www.pediatrics.cz/">https://www.pediatrics.cz/</a>
<b>American Academy of Pediatrics</b>	<a href="https://www.aap.org/">https://www.aap.org/</a>
<b>Société Française de Pédiatrie</b>	<a href="https://www.sfpediatricie.com/">https://www.sfpediatricie.com/</a>

<b>Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b>	<a href="https://www.dgkj.de/">https://www.dgkj.de/</a>
<b>European Paediatric Association</b>	<a href="http://www.epa-une psa.org/">http://www.epa-une psa.org/</a>
<b>Polskie Towarzystwo Pediatryczne</b>	<a href="https://ptp.edu.pl/">https://ptp.edu.pl/</a>
<b>Slovenská pediatričná spoločnosť (SPS)</b>	<a href="http://www.sls-sps.sk/">http://www.sls-sps.sk/</a>
<b>The International Pediatric Association (IPA)</b>	<a href="https://www.ipa-world.org/">https://www.ipa-world.org/</a>
<b>Royal College of Paediatrics and Child Health</b>	<a href="https://www.rcpch.ac.uk/">https://www.rcpch.ac.uk/</a>
<b>The American Academy of Pediatrics</b>	<a href="https://www.aap.org/">https://www.aap.org/</a>
<b>Canadian Paediatric Society</b>	<a href="https://cps.ca/">https://cps.ca/</a>
<b>Irish Paediatric Association</b>	<a href="https://www.irishpaediatricassociation.ie/">https://www.irishpaediatricassociation.ie/</a>
<b>Royal Australasian College of Physician, Paediatrics &amp; Child Health Division</b>	<a href="https://www.racp.edu.au/about/college-structure/paediatrics-child-health-division">https://www.racp.edu.au/about/college-structure/paediatrics-child-health-division</a>

## Výsledek vyhledávání

- existuje relevantní KDP
  - je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
    - adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Ličeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)
  - není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
    - existuje relevantní a kvalitní systematické review\*
      - update systematického review a tvorba nového KDP
    - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*
      - tvorba nového KDP
- neexistuje relevantní KDP
  - existuje relevantní a kvalitní systematické review\*
    - update systematického review a tvorba nového KDP
  - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*
    - tvorba nového KDP

\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP

# Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

---

## 1. Metodika tvorby KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,<sup>9</sup> která vychází z metodiky GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).<sup>10</sup>

Z klinických doporučených postupů získaných vyhledáváním v celkem 126 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací v září 2021 byly po kritickém hodnocení zvoleny pro adaptaci tyto dva doporučené postupy společnosti „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE):

- Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]<sup>1</sup>
- Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]<sup>2</sup>

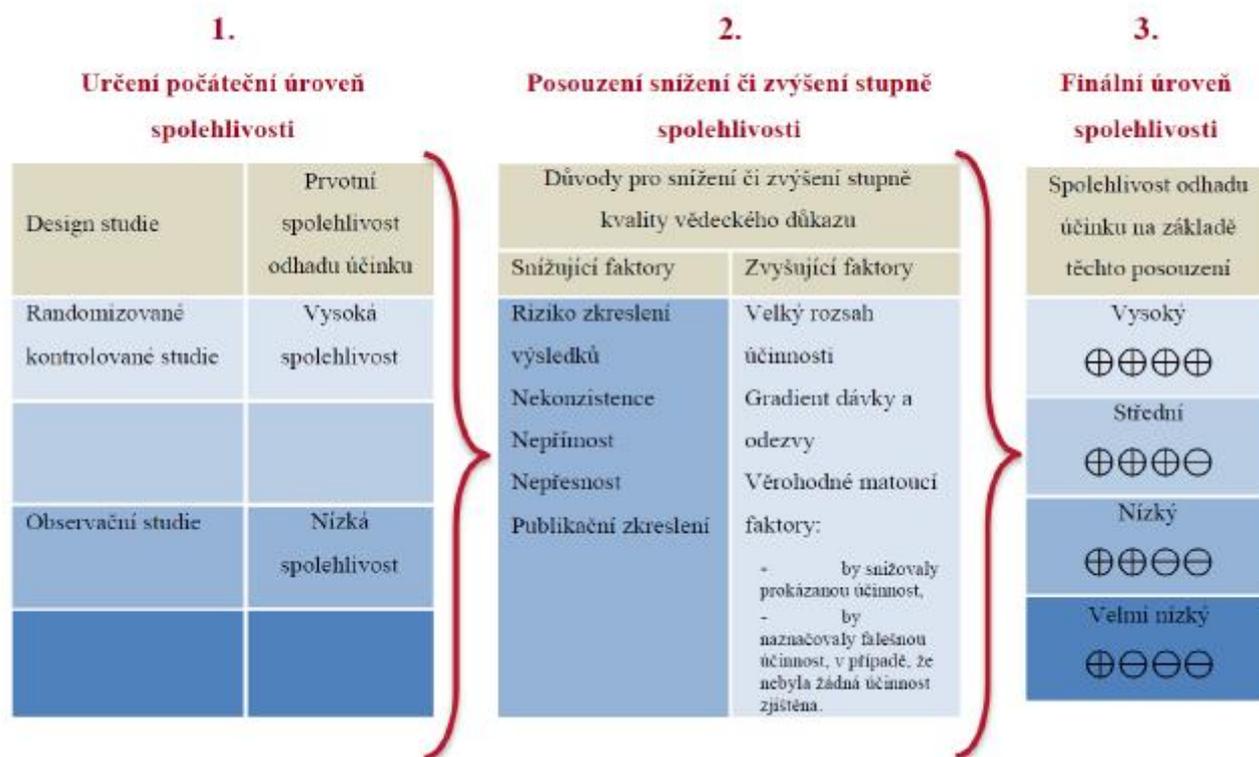
### Složení pracovního (tvůrčího) týmu KDP

Tvůrčí tým KDP byl složen z pracovního týmu odborníků z různých pracovišť v České republice se specializací v oborech neurologie, dětská neurologie, dětská a dorostová psychiatrie, pediatrie, neurofarmakologie, psychologie, logopedie, pedagogika a metodiků Kontrolní komise projektu Klinické doporučené postupy. Všichni členové vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP. Formulář prohlášení o střetu zájmu viz Příloha B. Žádný z členů tvůrčího týmu neuvedl závažný střet zájmů. Součástí širšího týmu pro tvorbu KDP byli členové panelu, kteří přinesli cenné připomínky z pohledu rodičů, pracovníka v sociálních službách a sebe-obhájce.

### Metodika GRADE

**Jistota (kvalita) důkazů** byla hodnocena dle metodiky GRADE již autory zdrojových doporučených postupů a byla zkontrolována metodikou KDP. Metodika GRADE klasifikuje jistotu důkazů do čtyř úrovní nejen s ohledem na designy studií (randomizovaná kontrolovaná studie je primárně hodnocena jako vysoce spolehlivá, observační studie má počáteční kvalitu nízkou), ale také s ohledem na pět faktorů (riziko zkreslení, nepřímot, inkonzistence, nepřesnost, publikační zkreslení), které mohou počáteční kvalitu snížit. Tři faktory (velký rozsah účinnosti, gradient dávky a odezvy, věrohodné matoucí faktory) mohou naopak kvalitu důkazů zvýšit, jak je naznačeno na obrázku 6. Tabulka 1. uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Obrázek 6. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b> .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se dle metodiky GRADE kromě **jistoty důkazů** hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení**.

Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro zdravotníky to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče.

Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak. U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v tabulce 2.

**Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE**

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

### Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení

V kapitole „Doporučení“ jsou uvedeny jednotlivé PICO otázky a tabulky uvádějící znění doporučení s příslušnou jistotou důkazů (označeno jako „Úroveň“) a silou doporučení (označeno jako „Síla“) dle metodiky GRADE tak, jak je uvádějí zdrojové doporučené postupy.

### Transformace jistoty důkazů a síly doporučení dle NICE (modifikovaný GRADE) na GRADE

U doporučených postupů od společnosti NICE, které používají modifikovanou metodiku GRADE, ale neuvádějí celkovou jistotu důkazů a sílu doporučení přímo, je možné je odvodit. Při uvádění úrovně jistoty důkazů a síly doporučení v KDP od společnosti NICE je jistota důkazů a síla doporučení odvozená následujícím způsobem: Celková jistota důkazů pro jednotlivá doporučení vychází z hodnocení příslušných kritických výstupů týkajících se daného doporučení, a to vždy dle toho s nejnižším hodnocením jistoty důkazů. Pokud jsou tedy výstupy, respektive jejich identifikované důkazy (GRADE tabulky) ohodnoceny jako s velmi nízkou až střední jistotou důkazů, celková jistota důkazů bude velmi nízká. V některých případech je celková jistota důkazů explicitně uvedena v doplňujících textech k doporučením. Síla doporučení je odvozena ze způsobu formulace, tj. „nabídněte“, „udělejte“, „indikujte“ („offer“, „do“, „indicate“) je uvedeno v silném doporučení a „zvažte“ („consider“) znamená slabé/podmíněné doporučení v souladu s metodikou společnosti NICE. Transformace síly doporučení a jistoty důkazů je popsána v tabulce 3.

**Tabulka 3. Transformace síly doporučení a jistoty důkazů dle NICE (modifikovaný GRADE) na GRADE**

NICE	GRADE		
Síla doporučení	Slovní vyjádření	Symbol	Způsob vyjádření
Doporučení používá konkrétní slovesa: „udělejte“, „nabídněte“.	Silné doporučení pro nebo proti	↑↑ nebo ↓↓	Doporučeno udělat nebo doporučeno nedělat
Doporučení používá sloveso „zvažte“.	Slabé doporučení pro nebo proti	↑? nebo ↓?	Navrženo udělat nebo navrženo nedělat
Doporučení je formulováno různě a není založeno na vědeckých důkazech	Doporučení dobré praxe	DDP	Nebylo možné vytvořit doporučení na vědeckých důkazech
Kvalita důkazů	Kvalita důkazů	Symbol	Vysvětlení
Není explicitně uvedeno u doporučení. Bude odvozeno z GRADE tabulek hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé <b>kriticky důležité (critical)</b> výstupy a z doprovodného textu.	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.
	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b>

#### Doporučení dobré praxe („good practice statements“)

Kromě doporučení založených na vědeckých důkazech se v tomto KDP nacházejí tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP). To jsou prohlášení, která nemají určenu sílu doporučení, ani jistotu důkazů. U DDP obvykle nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-odborná literatura, přínos a význam otázky/problému však vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí.

V případech, kdy literatura pro danou klinickou otázku byla systematicky vyhledávána, avšak doporučení je založeno na nalezených důkazech pouze částečně, metodici pracovní skupiny se shodli na označení takového doporučení rovněž jako DDP.

Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od doporučení (viz tabulka 4). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné.

**Tabulka 4. Kritéria doporučení dobré praxe**

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem ke zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.

Předpokládá se velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na jejichž základě bylo DDP formulováno.

## Metodika epidemiologické analýzy

Ke KDP byla vypracována epidemiologická analýza. Analyzován byl počet unikátních pacientů v ordinaci psychiatra nebo klinického psychologa s vykázanou hlavní diagnózou F84 (Pervazivní vývojové poruchy) v letech 2010–2020. Zdrojem dat je NRZHS (Národní registr hrazených zdravotních služeb). Registr obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě. V rámci analýzy byly použity ambulantní odbornosti: 305 (psychiatrie), 306 (dětská a dorostová psychiatrie) a 901 (klinická psychologie).

Do analýzy byli zahrnuti pacienti s následujícími diagnózami:

- F84.0 Dětský autismus
- F84.1 Atypický autismus
- F84.2 Rettův syndrom
- F84.3 Jiná dětská dezintegrační porucha
- F84.4 Hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby
- F84.5 Aspergerův syndrom
- F84.8 Jiné pervazivní vývojové poruchy
- F84.9 Pervazivní vývojová porucha NS

Výsledky epidemiologické analýzy jsou uvedeny v kapitole „Epidemiologická data o nemoci v ČR“.

## Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům, odborníkům se specializací v oborech neurologie, dětská neurologie, dětská a dorostová psychiatrie, pediatrie a psychologie. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracovány a vznikla třetí, finální verze KDP určena k publikaci, kterou schválila Garanční komise Projektu KDP.

## Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za 2 roky od publikace s použitím Národní metodiky pro tvorbu KDP, případně dříve, pokud se objeví zásadní důkazy, které budou doporučení modifikovat (v návaznosti na

zdrojové doporučené postupy NICE). Doporučení pro oblast psychosociálních intervencí budou aktualizována v prvním kvartálu 2023.

## 2. Metodika adaptovaného doporučeného postupu „NICE Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]“

**Zdroj:** Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]<sup>1</sup>

Tento doporučený postup byl vyvinut v souladu s metodami uvedenými v dokumentu „NICE guideline manual“.<sup>11</sup>

### Cíle a rozsah

Tento klinický doporučený postup se zabývá rozpoznáváním, odesláním k diagnostice a diagnostikou dětí a dospívajících s autismem od narození do jejich 19. narozenin.

Doporučený postup byl vypracován s cílem poskytnout doporučení v následujících oblastech:

- Projevy a klinické znaky, které by měly vést odborníky pracující s dětmi a/nebo rodiče či pečovatele k tomu, aby zvážili přítomnost PAS u dítěte/dospívajícího, včetně projevů a klinických znaků, které by měly vést k odeslání ke specializovanému vyšetření.
- Požadavky na informace o dítěti z jiných zdrojů.
- Součásti diagnostického vyšetření včetně:
  - metod posuzování PAS
  - diagnostických prahů pro PAS
  - posouzení nejčastějších koexistujících poruch a diferenciálních diagnóz, včetně jiných vývojových poruch, poruch řeči a jazyka, mentálního postižení a problémů s duševním zdravím
  - klinických důkazů a nákladové efektivity (u koho a za jakým účelem by mělo být vyšetření provedeno):
    - biomedicínská vyšetření (včetně pořadí a počtu)
    - genetická vyšetření (např. karyotyp, syndrom křehkého X, komparativní genomová hybridizace [CGH]).
    - strukturální vyšetření (počítačová tomografie [CT], magnetická rezonance [MRI], jednofotonová emisní počítačová tomografie [SPECT], pozitronová emisní tomografie [PET])
    - elektroencefalogramy (EEG)
    - metabolické testy
- Poskytování informací a každodenní podpora (např. telefonní linka) vhodná pro děti, dospívající a rodiče/pečovatele během procesu odeslání k diagnostice a diagnostiky PAS.
- Neúčinné diagnostické intervence a přístupy.

Následující oblasti **nebyly** v klinickém doporučeném postupu zpracovány:

- Populační screening.
- Základní součásti jakéhokoli běžného pediatrického nebo psychiatrického vyšetření, které se netýká specificky PAS.

- Úloha a kompetence různých profesí při rozpoznávání a diagnostice PAS.
- Specifické modely provozování diagnostických služeb.
- Intervence a léčba PAS, včetně specifických terapeutických intervencí během diagnostiky.
- Přehodnocování a revize diagnózy.

## Vyhledávání

Skupina tvůrců zdrojového KDP formulovala klinické otázky a pro každou z nich připravila protokol. Klinické otázky tvořily výchozí bod pro následné review.

Publikované důkazy byly identifikovány systematickým vyhledáváním v databázích. Bylo provedeno posouzení důkazů publikovaných od roku 1990 do 11. října 2010. Vyhledávací strategie navržená tak, aby pokryla všechny poruchy autistického spektra, byla vytvořena pro databázi MEDLINE a poté byla přeložena pro použití v ostatních databázích, včetně Embase, databáze Cochrane Library, PsycInfo a CINAHL. Následně byly prohledány tři vzdělávací databáze: ERIC, British Educational Index a Australian Educational Index. Vyhledávací strategie jsou uvedeny v příloze F (Příloha F1). Studie o dětech nebo dospívajících, kteří nesplňovali kritéria poruch autistického spektra, nebyly do klinického doporučeného postupu zařazeny.

Vyhledávací strategie kombinovaly vyhledávání pomocí MeSH termínů a vyhledávání s použitím klíčových slov včetně zkratk. Vyhledávání bylo omezeno pouze na studie na lidech a pouze na studie v anglickém jazyce. Metodologické filtry nebyly použity. Byla zvolena strategie rozšířeného vyhledávání s cílem identifikovat všechny důkazy týkající se poruch autistického spektra, nikoli individuální vyhledávání pro každou klinickou otázku zvlášť. Výsledky byly následně rozděleny na důkazy pro jednotlivé otázky.

Nebylo provedeno systematické vyhledávání šedé literatury (konferenční sborníky, abstrakta, diplomové práce a nepublikované studie). Neuskutečnilo se ruční vyhledávání v časopisech, které nejsou indexovány v databázích. Seznamy literatury v zahrnutých primárních studiích nebo reviews nebyly kontrolovány pro získání dalších zdrojů. Přestože vyhledávací strategie vygenerovala velmi rozsáhlý soubor záznamů, informační specialisté se domnívali, že se jedná o nejlepší metodu pro vypracování komplexní a citlivé strategie v této tematické oblasti.

Výsledky vyhledávání byly zařazeny do čtyř knihoven citačních manažerů abecedně seřazených podle autorů (A–D, E–K, L–R a S–Z). Celkem bylo nalezeno 47 255 záznamů. Každá z těchto knihoven byla následně zbavena duplicit a byly z ní odstraněny nerelevantní záznamy včetně recenzí knih, kapitol knih a dopisů. V této fázi byly také vyřazeny záznamy, které nesouvisely s danou oblastí, takže celková databáze obsahovala 20 633 záznamů.

Dva výzkumníci pak provedli přísnější vyřazení záznamů, které nebyly relevantní pro tento doporučený postup (záznamy zabývající se očkováním nebo léčbou poruch autistického spektra). Výsledkem bylo 5 173 záznamů v knihovně. Tyto záznamy byly prověřeny a přiřazeny k jedné z deseti klinických otázek. Výzkumníci zpracovávající literaturu ke klinickým otázkám zkompletovali seznamy zařazených a vyřazených studií. Výsledkem bylo 1 215 záznamů, které byly posouzeny, a 899 záznamů, které byly přiřazeny k deseti klinickým otázkám.

Vyhledávání v elektronických zdrojích bylo opakováno v červnu 2010 a v říjnu 2010 a bylo identifikováno dalších 5 154 záznamů. Po provedení výše uvedených kroků bylo seřazeno celkem 48 dalších dokumentů. Konečným datem ukončení rešerší byl 11. říjen 2010.

Bylo hodnoceno celkem 925 plnotextů, z nichž 185 je zahrnuto do klinického doporučeného postupu.

## Hodnocení kvality a syntéza důkazů

Důkazy týkající se klinické účinnosti byly hodnoceny podle přístupu GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (viz <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). Pro shrnutí kvality důkazů a výsledných údajů pro každý důležitý klinický výstup byly použity tabulky důkazů. Počáteční kvalita důkazů byla hodnocena podle designu studie (randomizované kontrolované studie přinášejí důkazy o vysoké počáteční kvalitě, kontrolované observační studie o nízké počáteční kvalitě a nekontrolované observační studie přinášejí důkazy o velmi nízké počáteční kvalitě).<sup>12,13</sup> Studie případů a kontrol byly klasifikovány jako nekontrolované observační studie.

Pro hodnocení kvality studií byly použity následující kontrolní seznamy:

- Pro studie diagnostické přesnosti nebo prediktivní přesnosti byl použit kontrolní seznam QUADAS (Quality Assessment Tool for Diagnostic Precision Studies)<sup>14</sup>
- Pro epidemiologické/deskriptivní studie byl použit kontrolní seznam CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pro kohortu (položky 3, 4, 5, 6 a 7) (k dispozici na <http://www.casp-uk.net/>)
- Pro kvalitativní studie byl použit kontrolní seznam NICE pro kvalitativní studie (k dispozici na <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GuidelinesManualAppendixH.pdf>)

Jedinou výjimkou bylo hodnocení nekontrolovaných observačních studií, které byly všechny hodnoceny jako velmi nízké kvality. Je třeba poznamenat, že příručka metodiky GRADE<sup>10</sup> byla v průběhu vypracovávání tohoto klinického doporučeného postupu revidována. V zájmu konzistence však tento pokyn nadále používá verzi příručky, která byla k dispozici na začátku vývoje (verze 3.1) a která uvádí, že nekontrolované observační studie by měly být hodnoceny jako studie s nízkou kvalitou. Nekontrolované observační studie zahrnuté do těchto pokynů proto nebyly podrobeny hodnocení kvality a nebyly hodnoceny z hlediska „omezení“, „nekonzistence“ a „nepřímosti“, protože jejich kvalita byla předem definována. Tato skutečnost byla v tabulkách důkazů obsahujících nekontrolované observační studie výslovně uvedena tím, že pod každá položka kritérií kvality byla označena slovem „Nepoužito“.

U všech ostatních studií byla po určení počáteční kvality důkazů dle designu studie kvalita důkazů dále hodnocena podle následujících kritérií: riziko zkreslení, nepřímost, nekonzistence a nepřesnost. Pokud bylo možné na studii aplikovat jedno z těchto kritérií, vedlo to tvůrce doporučeného postupu k určitému znepokojení. Pokud bylo možné aplikovat dvě nebo více kritérií, bylo znepokojení vážné. Pokud nebylo možné kritéria použít (např. kritérium „nekonzistence“, pokud byla identifikována pouze jedna studie), je v tabulce důkazů pod příslušným nadpisem uvedeno „NA“ (tzn. není použitelné).

## Extrakce dat

### Kvalitativní studie

Klinické důkazy pro jednotlivé studie byly shrnuty do tabulek důkazů. Tam, kde to bylo možné, byla provedena kvantitativní syntéza (metaanalýza). Výsledky jednotlivých studií jsou uvedeny v tabulkách důkazů GRADE.

V podpůrných prohlášeních o důkazech jsou uvedeny výsledky z každé tabulky důkazů, které splňovaly úroveň přesnosti nebo prevalence dohodnutou skupinou tvůrců zdrojového KDP (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“). U reviews týkajících se prevalence byla nalezená data projednána se skupinou tvůrců zdrojového KDP a pouze ty proměnné, které byly na zvolené na základě konsensu a důkazů, jsou uváděné v kapitolách „Závěry z důkazů“.

### Kvantitativní studie

Důkazy o zkušenostech dětí, dospívajících a rodičů/pečovatelů byly vybrány z jednotlivých studií, byly zařazeny do tabulek důkazů a shrnuty do upravených tabulek důkazů GRADE. Aby se co nejlépe odrážely názory dětí a rodičů a aby se předešlo riziku ztráty nebo zkrácení informací, jsou v upravených tabulkách důkazů GRADE místo výsledků uváděna témata. Tato témata jsou podpořena jednotlivými doslovnými citacemi ze zahrnutých studií. V kapitolách „Závěry z důkazů“ jsou uvedeny výsledky z příslušných tabulek důkazů.

## Metodické přístupy k vybraným kapitolám

### Nástroje pro rozpoznání a hodnocení PAS

Skupina tvůrců zvážila senzitivitu a specifitu jednotlivých projevů a klinických znaků pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti poruchy autistického spektra a nástroje pro hodnocení diagnostické přesnosti. Pokud nebyla senzitivita a specifita v příslušných publikacích uvedena, tvůrci je vypočítali. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že senzitivita a specifita by měla být alespoň 80 %, s dolním odhadem 95% intervalu spolehlivosti nad 70 %.

Údaje získané ze zahrnutých studií jsou uvedeny spolu s hodnocením kvality důkazů podle metodiky GRADE. Pokud byla data k dispozici, byla provedena také analýza podskupin:

- Děti a dospívající s mentálním postižením
- Předškolní děti (do 5 let)
- Děti ve věku 5–11 let
- Děti a dospívající ve věku 12 let a více

### Rizikové faktory a poruchy se zvýšenou prevalencí PAS

Poměr šancí (OR) nebo relativní riziko (RR) jsou považovány za statisticky významné, pokud je bodový odhad i dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti větší než 1. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na vyšší hranici klinické významnosti (minimálně významný rozdíl) 1,25 jako bodový odhad a dolní hranici 95% interval spolehlivosti.

U rizikových faktorů byly získány adjustované poměry šancí (OR), které byly v případě, že byl k dispozici dostatek dat, sloučeny.

U poruch se zvýšenou prevalencí PAS byla vypočtena prevalence PAS u konkrétních poruch a porovnána s prevalencí PAS v obecné populaci, aby bylo možné vypočítat neadjustovaná relativní rizika (RR). V review byly pro PAS přijaty míry prevalence v obecné populaci dohodnuté se skupinou tvůrců.<sup>15</sup>

Byla provedena analýza podskupin pro PAS a autismus odděleně, protože se očekávalo, že některé koexistující stavy budou silněji spojeny s autismem než s PAS.

### **Neměnnost diagnóz dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase**

Stabilita diagnóz v průběhu času byla uvedena podle podílu osob, kterým byla ponechána původní diagnóza při druhém diagnostickém vyšetření.

Studie byly rozděleny dle věku účastníků v čase stanovení první diagnózy:

- 24 měsíců nebo méně
- 25–36 měsíců
- 37–48 měsíců
- 49–60 měsíců

### **Diferenciální diagnózy**

Pro účely review se tvůrci shodli, že jako „důležité“ by měly být označeny nejčastější diferenciální diagnózy a diferenciální diagnózy s velkým dopadem na dítě a/nebo rodinu.

Protože však neexistuje žádný standardní ukazatel, který by odrážel závažnost dopadu, nebylo možné vytvořit seznam diferenciálních diagnóz s nejvyšším dopadem založený na důkazech. Proto bylo rozhodnuto přezkoumat pouze důkazy pro nejčastější diferenciální diagnózy. Diskuse skupiny tvůrců zdrojového KDP vedla ke konsenzu a identifikaci dalších diferenciálních diagnóz, které byly přidány do seznamu diagnóz z hlediska jejich klinického významu a pravděpodobného dopadu.

Podskupiny se lišily v tom, jak byly děti vybírány pro zařazení do studie: záleželo na typu kliniky, kam bylo dítě odesláno, a tedy na tom, jestli bylo odesláno kvůli:

- podezření na PAS
- podezření na jiné onemocnění nebo kvůli obecnějším obavám
- pozitivnímu výsledku screeningu na PAS

Důkazy o autismu jsou uváděny odděleně od důkazů o poruchách autistického spektra, protože se předpokládalo, že některé koexistující stavy budou mít v každé kategorii jinou míru prevalence, a proto by nebylo vhodné data slučovat.

### **Koexistující poruchy**

Počáteční seznam koexistujících stavů (symptomů a onemocnění), který byl založený na reviews, byl poskytnut členům tvůrčí skupiny zdrojového KDP, kteří z tohoto seznamu identifikovali nejčastější

koexistující stavy a doplnili seznam, pokud na základě konsenzu dospěli k názoru, že nebyly důležité koexistující stavy v seznamu zastoupeny. Ve většině případů je uvedena pouze prevalence diagnostikovaných poruch. Pokud například některé studie uváděly prevalenci symptomů poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí s poruchou autistického spektra, ale ne prevalenci diagnostikovaného onemocnění ADHD, pak údaje o prevalenci nebyly pro metaanalýzu použity. Jedinými třemi výjimkami jsou tyto poruchy: gastrointestinální problémy, problémy se spánkem a mentální postižení.

## Lékařská vyšetření

Existovalo riziko, že studované populace mohou být ovlivněny výběrovým zkreslením (tzv. „*selection bias*“). Studie prováděné pro výzkumné účely mají často přísná výběrová kritéria, a proto nelze zjištění zobecnit na vzorky pacientů z klinické praxe, u nichž se pravděpodobně vyskytují další souběžná onemocnění. Riziko zkreslení bylo zohledněno při samostatném hodnocení níže uvedených tří typů studií.

Studie byly rozděleny do následujících skupin:

- Retrospektivní studie, ve kterých byla vyšetření rutinně prováděna jako součást diagnostického posouzení PAS.
- Retrospektivní studie, v nichž byla vyšetření prováděna selektivně na základě klinického posouzení.
- Prospektivní studie o vyšetřování poruch autistického spektra (prováděné za účelem výzkumu).

Tabulky důkazů uvádějí nejprve procentuální podíl abnormálních výsledků testů a poté procentuální podíl dětí, u nichž byl vyšetřením zjištěn nebo potvrzen jejich klinický stav. Podíl uváděný v obou případech se vztahuje k celkovému počtu participantů ve studiích.

Klinický význam těchto výsledků je následující:

- Procentuální podíl abnormálních výsledků je důležitý, protože může vést k dalšímu vyšetřování koexistujících onemocnění (jako je např. epilepsie) nebo diferenciálních diagnóz (jako je např. Landauův-Kleffnerův syndrom). To by mohlo mít důsledky jak pro vyšetřovanou osobu, tak pro využití zdrojů zdravotního systému.
- Procentuální podíl dětí/dospívajících, u nichž byl biomedicínským vyšetřením zjištěn nebo potvrzen stav (potenciální nebo skutečný), je důležitý, protože může přispět k identifikaci souběžných zdravotních poruch a zahájení vhodné léčby.

Analyzovány byly také výsledky konečného výstupu (počet/procento dětí/dospívajících, u nichž byl stav potenciálně nebo skutečně identifikován nebo potvrzen biomedicínským vyšetřením) v podskupině dětí s mentálním postižením a také ve podskupině dětí s regresí. Pouze podskupina s regresí byla zkoumána z důvodu známé souvislosti jazykové regrese s neurologickými poruchami, jako je epileptická encefalopatie, konkrétně Landauův-Kleffnerův syndrom. Při analýze těchto podskupin byla stanovena jak prevalence klinických nálezů u dětí s PAS s regresí, tak u dětí s PAS bez regrese. Tyto prevalence byly následně zkombinovány, aby byl prezentován poměr šancí (OR) tohoto rizika u dětí s PAS s regresí a poté u dětí s mentálním postižením.

## Souhrny důkazů, tabulky důkazů a závěry z důkazů

V tabulkách důkazů se objevují termíny „autismus“ a „porucha autistického spektra“. V tomto kontextu se termínem autismus rozumí „dětský autismus“, jak je používáno v MKN-10 a „autistické poruchy“, jak je používáno v DSM-IV. Termínem PAS se rozumí všechny diagnózy v kategorii „pervazivní vývojové poruchy“ podle MKN-10/DSM-IV-TR.

Pokud nebyly k zodpovězení dané klinické otázky nalezeny žádné důkazy, použila skupina tvůrců k zodpovězení otázky metodiku konsenzu.

## Statistické metody použité pro stanovené diagnostické/prediktivní přesnosti

Skupina tvůrců zdrojového KDP rozhodla, že senzitivita a specifita budou pravděpodobně pro uživatele KDP užitečnější než jiné souhrnné statistiky diagnostické/prognostické přesnosti, které lze vypočítat (prediktivní hodnoty a/nebo poměry pravděpodobnosti). Senzitivita a specifita byly vypočteny pomocí tabulky „2 x 2“ (viz tabulka 5.).

**Tabulka 5. Tabulka „2 x 2“ pro výpočet parametrů diagnostické přesnosti**

	Referenční standard pozitivní	Referenční standard negativní	Celkem
Pozitivní	a (pravdivě pozitivní)	b (falešně pozitivní)	a + b
Negativní	c (falešně negativní)	d (pravdivě negativní)	c + d
Celkem	a + c	b + d	a + b + c + d = N (celkový počet testů ve studii)

Senzitivita =  $a / (a + c)$ , specifita =  $d / (b + d)$

Při popisu senzitivity a specifity různých nástrojů definovala skupina tvůrců zdrojového KDP jako přijatelnou hranici přesnosti bodový odhad 0,8 s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti nad 0,7. Pro výpočet heterogenity napříč studiemi byl použit „random effect model“.<sup>16</sup>

## Další použité statistické metody

### Shoda

Shoda mezi diagnostickými nástroji a metodami je prezentována jako skóre Kappa, jehož interpretace je popsána v tabulce 6.<sup>17</sup>

**Tabulka 6. Interpretace skóre Kappa**

Skóre Kappa	Úroveň shody
< 0,00	Žádná
0,00–0,20	Špatná
0,21–0,40	Mírná
0,41–0,60	Malá

## Prevalence/výskyt/proporce

Populační proporce (procenta s 95% intervaly spolehlivosti) jsou uvedeny pro ilustraci: neměnnosti diagnózy (procento pacientů, kterým byla v průběhu času ponechána jejich původní diagnóza); diferenciální diagnózy (procento pacientů s podezřením na PAS, u kterých je diagnostikováno jiné onemocnění); a koexistující diagnózy (procento populace s PAS s daným koexistujícím onemocněním).

Tyto údaje jsou uvedeny jako souhrnná procenta s 95% intervalem spolehlivosti, je-li to možné. Pokud existují faktory, které brání sloučení údajů, jsou výsledky prezentovány v rozmezích. Ke sloučení údajů byl opět použit „*random effect model*“, protože v případě heterogenity zohledňuje nadměrný rozptyl, kdy je variabilita pozorovaných údajů větší než očekávaná.<sup>18</sup>

## Formulace doporučení

U každé klinické otázky jsou doporučení odvozena na základě důkazů. K odsouhlasení závěrů z klinických a případně ekonomických důkazů byly použity primárně metody neformálního konsenzu.

Pro zajištění transparentnosti rozhodovacího procesu byla z důkazů použitých k vytvoření doporučení připravena prohlášení shrnující interpretaci klinických a ekonomických důkazů a případnou extrapolaci (včetně ekonomického modelování). Pokud nebyly k dispozici žádné důkazy pro zodpovězení dané otázky, byla doporučení vypracována pouze na základě odborného názoru včetně zvážení zdravotně ekonomických otázek.

V oblastech, kde nebyly nalezeny žádné důkazy, zvážila skupina tvůrců zdrojového KDP jiné doporučení založené na důkazech a další prohlášení a poté je spolu s kolektivními zkušenostmi členů skupiny tvůrců zdrojového KDP využila k vytvoření doporučení. Skupina tvůrců zdrojového KDP neprováděla formální metody konsenzu. V případě nedostatečných důkazů nebo jejich absence dosáhla konsenzu prostřednictvím diskuse během osobních setkání skupiny tvůrců a následné e-mailové korespondence. Předpojatost byla minimalizována tím, že bylo zajištěno, aby byly všechny hlasy v rámci skupiny tvůrců zdrojového KDP vyslechnuty. Bylo požadováno, aby konečná doporučení odsouhlasili všichni členové skupiny tvůrců zdrojového KDP, nikoliv pouze většina.

## Oponentura

Relevantní organizace byly vyzvány, aby se vyjádřily k návrhu doporučeného postupu a k jeho rozsahu. Organizace byly rovněž vyzvány, aby provedly kontrolu konečného znění doporučeného postupu před jeho zveřejněním s cílem odhalit věcné nepřesnosti. Skupina tvůrců zdrojového KDP pečlivě zvážila všechny připomínky obdržené od zainteresovaných organizací a reagovala na ně. Připomínky a odpovědi, které pro NICE nezávisle posoudila Komise pro revizi doporučeného postupu, jsou zveřejněny na internetových stránkách NICE [viz [www.nice.org.uk/CG128](http://www.nice.org.uk/CG128)].

## Aktualizace doporučeného postupu

Klinické doporučené postupy vytvořené společností NICE jsou aktualizovány po 3 letech od data jejich zveřejnění. Revize může být zahájena i dříve než za 3 roky, pokud jsou dříve nalezeny významné důkazy, které mohou změnit doporučení obsažená v doporučeném postupu. Poslední aktualizace KDP „*Autism*

*spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis Clinical guideline [CG128]*“ byla provedena 20. prosince 2017.

## Financování

National Guideline Centre bylo pověřeno institutem NICE prací na tomto zdrojovém doporučeném postupu NICE.

### 3. Metodika adaptovaného doporučeného postupu „NICE guideline: Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

**Zdroj:** Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]<sup>2</sup>

Tento doporučený postup byl vyvinut v souladu s metodami uvedenými v dokumentu „NICE guideline manual.“<sup>11</sup>

#### Cíle a rozsah

Tento doporučený postup se zabývá léčbou a podporou dětí a dospívajících s PAS ve věku od narození do 19 let.

#### Vyhledávání

K identifikaci důkazů relevantní pro téma klinického doporučeného postupu byly formulovány klinické otázky. Cílem review klinické literatury bylo systematicky identifikovat a poté syntetizovat relevantní důkazy, aby bylo možné odpovědět na klinické otázky. V květnu 2011 bylo provedeno rozsáhlé předběžné vyhledávání literatury s cílem získat přehled o otázkách, které by mohly být zahrnuty do doporučeného postupu, a definovat klíčové oblasti. Vyhledávání bylo omezeno na klinické doporučené postupy, hodnocení zdravotnických technologií (HTA), klíčová systematická review a randomizované kontrolované studie.

Poté, co byl rozsah doporučeného postupu stanoven, byla vypracována vyhledávací strategie pro systematické vyhledávání s cílem nalézt co nejvíce relevantních důkazů. Byla pečlivě zvážena rovnováha mezi citlivostí (schopností identifikovat veškeré studie na určité téma) a specifitou (schopností vyloučit nerelevantní studie z výsledků) vyhledávací strategie. Bylo rozhodnuto zvolit rozšířený přístup k vyhledávání, aby se maximalizovalo získání důkazů pro všechny části doporučeného postupu. Vyhledávání bylo omezeno na systematická reviews, randomizované kontrolované studie a kvalitativní výzkum. Vyhledávání bylo provedeno v následujících databázích: Applied Social Services Index and Abstracts (ASSIA), Australian Education Index (AEI), British Education Index (BEI), CDSR, CENTRAL, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), DARE, Education Resources in Curriculum (ERIC), Embase, HMIC, HTA database, International Bibliography of Social Science (IBSS), MEDLINE/MEDLINE In-Process, PsycEXTRA, Psychological Information Database (PsycINFO), Social Policy and Practice, Social Sciences Citation Index (SSCI), Social Services Abstracts (SSA). Vyhledávací strategie byly původně navrženy pro MEDLINE a poté byly přeloženy pro použití v jiných databázích nebo rozhraních.

Vyhledávací strategie byly vytvořeny na základě zkušebních vyhledávání a diskuze s členy týmu tak, aby se zajistilo, že budou zahrnuty všechny možné relevantní vyhledávací termíny. Vyhledávací termíny byly ponechány záměrně široké, z důvodu odlišných indexačních postupů v jednotlivých databázích a používání rozdílných tezaurů a nepřesného uvádění charakteristiky studovaných populací v názvech a abstraktech záznamů. Zvolené vyhledávací termíny pro každé vyhledávání jsou uvedeny v příloze F (Příloha F2).

Záznamy získané prostřednictvím jednotlivého vyhledávání byly nahrány do EndNote knihovny a duplicity byly odstraněny. Záznamy byly zkontrolovány dle definovaných zahrnovacích kritérií. Výsledky vyhledávání byly uloženy a ponechány pro případné budoucí analýzy, tak aby byla zajištěna replikovatelnost vyhledávání a jeho a transparentnost.

### Časová a jazyková omezení

Systematické vyhledávání v databázích bylo provedeno v květnu 2011 a byly vyhledávány záznamy až do posledního data, kdy bylo možné vyhledávat. Aktualizace vyhledávání byly prováděny na půlroční bázi, přičemž poslední vyhledávání bylo provedeno v lednu 2013. Po tomto datu byly studie zařazeny pouze v případě, že důkazy mohly změnit doporučení.

Ačkoli ve fázi vyhledávání nebyla uplatněna žádná jazyková omezení, cizojazyčné dokumenty nebyly zahrnuty, pokud neměly zvláštní význam pro klinickou otázku. Časová omezení nebyla použita, s výjimkou vyhledávání systematických reviews a studií o zkušenostích s péčí. U těchto bylo vyhledávání omezeno na záznamy publikované od roku 1995, jelikož starší publikace se zdály být méně užitečné.

Dále byly uplatněny následující metody vyhledávání: (a) prohledávání seznamů použité literatury u všech vhodných publikací (systematická reviews, studie zúčastněných stran a zahrnuté studie) za účelem získání dalších publikovaných studií a citací nepublikovaného výzkumu; (b) kontrola obsahů klíčových časopisů pro nalezení studií, které mohly být přehlédnuty při vyhledávání v databázích a seznamech literatury; (c) sledování klíčových článků v Science Citation Index (prospektivně) v průběhu času pro další užitečné citace; (d) vyhledávání v „Research Autism“, International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) Register a ClinicalTrials.gov pro identifikaci nepublikovaných reportů studií; (e) kontaktování autorů zahrnutých studií v případě nepublikovaných nebo neúplných dat. Vyhledávání pro existující doporučené postupy NICE bylo v případě potřeby aktualizováno. Ostatní relevantní doporučené postupy byly posouzeny z hlediska kvality pomocí nástroje AGREE.<sup>19</sup> Byla využita a podle potřeby aktualizována důkazní základna, z níž vycházejí vysoce kvalitní stávající doporučené postupy.

### Výběr studií

Všechny primární studie zařazené po prvním skenování záznamů byly získány jako plnotext a znovu posouzeny z hlediska relevance. Pro klinickou otázku byla vypracována specifitější zahrnovací kritéria. Relevantní systematická reviews a primární studie byly kriticky hodnoceny z hlediska rizika zkreslení. Relevanci každé studie potvrdil alespoň jeden člen skupiny tvůrců zdrojového KDP.

### Nepublikované studie

Autoři studií byli kontaktováni s žádostí, aby poskytli nepublikované důkazy. Při rozhodování o přijetí, či nepřijetí nepublikovaných dat použila skupina tvůrců zdrojového KDP řadu kritérií. Zaprvé: K důkazům musela být přiložena zpráva ze studie obsahující dostatečně podrobné údaje, aby bylo možné řádně posoudit kvalitu dat. Za druhé: Důkazy musely být předloženy s vědomím, že data ze studie a souhrn charakteristik studie budou zveřejněny v úplném znění klinického doporučeného postupu.

## Extrakce dat

### Kvantitativní analýza

Charakteristiky studií, metodologická kvalita a údaje o výsledcích byly získány ze všech relevantních studií, které splňovaly minimální kritéria kvality.

Ve většině případů, kdy u daného výstupu (ať už spojitého nebo dichotomického) nedokončilo studii více než 50 % počtu randomizovaných účastníků ve kterékoli skupině, byly výsledky takové studie z analýzy vyloučeny. V případě, že pro konkrétní review bylo k dispozici jen omezené množství dat, pravidlo 50 % nebylo použito. Za těchto okolností byla hodnocení kvality důkazů snížena z důvodu rizika zkreslení. Tam, kde to bylo možné, byly údaje o výsledcích podrobeny analýze „*intention to treat*“ (ITT) (tj. „jednou randomizováno – vždy analyzováno“).

Údaje ze studií zahrnutých do existujících systematických review byly nezávisle extrahovány jedním výzkumníkem a následně zkontrolovány. Pokud to bylo možné, extrahovali údaje z primárních studií dva nezávislí výzkumníci. Tam, kde nebylo možné provést dvojí extrakci dat, byla data extrahována jedním výzkumníkem a zkontrolována druhým výzkumníkem.

### Kvalitativní analýza

Poté, co byly nalezeny přepisy nebo přehledy zkušeností uživatelů služeb, byly všechny opakovaně přečteny a části textu byly seskupeny do různých kategorií pomocí formuláře v Excelu. Zpočátku byl text z přepisů/přehledů zkušeností uspořádán pomocí matice zkušeností uživatelů služeb. V rámci širokých okruhů v matici byla identifikována specifická témata, která byla nezávisle na sobě kódována dvěma výzkumníky. Překrývající se témata a témata s nejvyšším počtem četností napříč všemi výpověďmi byla vyčleněna a přeskupena pomocí matice. Výsledky kvalitativní analýzy byly předloženy odborné poradní skupině dětí a dospívajících s autismem, která se rekrutovala z řady různých zařízení, aby ověřila závěry analýzy. Materiály z analýzy „*focus group*“ nebo individuálních rozhovorů byly použity k doplnění přehledu literatury o zkušenostech uživatelů služeb a pečovatелů s péčí a o organizaci a poskytování péče.

### Syntéza důkazů

Tam, kde to bylo možné, byla k syntéze důkazů o účinnosti intervencí použita metaanalýza. V případě potřeby byly použity opětovné analýzy dat nebo dílčí analýzy k zodpovězení klinických otázek, kterými se původní studie nebo přehledy nezabývaly.

Dichotomické výsledky byly analyzovány jako relativní rizika (RR) nebo poměry šancí (OR) s příslušným 95% intervalem spolehlivosti (CI).

Spojitě výsledky byly analyzovány pomocí průměrného rozdílu (MD) nebo standardizovaného průměrného rozdílu (SMD), pokud byly v různých studiích použity různé míry pro odhad stejného základního účinku. Pokud autoři studií uváděli údaje ITT („*intention to treat*“) analýzy s použitím platné metody imputace chybějících údajů, byla dána přednost jí před daty získanými pouze od těch osob, které studii dokončily.

## Hodnocení kvality důkazů

V případě otázek týkajících se intervencí byla pro hodnocení kvality důkazů pro každý výstup použita metodika GRADE.<sup>10</sup> U otázek týkajících se zkušeností s péčí a organizace poskytování péče byly k posouzení rizika zkreslení použity kontrolní seznamy a tyto informace byly zohledněny při interpretaci důkazů. Metodický tým zdrojového KDP vytvořil tabulky důkazů GRADE.

## Tabulky důkazů

Pro shrnutí kvality důkazů i výsledků syntézy důkazů pro každý kritický výstup byla vytvořena tabulka důkazů GRADE. Každá tabulka důkazů obsahuje shrnutí zjištění: počet účastníků zahrnutých do každé skupiny, odhad velikosti účinku a celkovou kvalitu důkazů pro každý výstup. Tabulky GRADE byly spolu s tabulkami charakteristik studií případně s „*forest plots*“ předloženy skupině tvůrců zdrojového KDP.

## Formulace doporučení

Po shrnutí důkazů vypracovala skupina tvůrců zdrojového KDP návrhy doporučení. Při tvorbě doporučení vzala skupina tvůrců zdrojového KDP v úvahu kompromis mezi přínosy a riziky intervence nebo nástroje i další důležité faktory, jako jsou ekonomická hlediska, hodnoty skupiny a společnosti, požadavky na prevenci diskriminace a podporu rovného přístupu ke zdravotní péči.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se dohodla na souboru kritérií pro interpretaci klinických důkazů. Kritéria pro doporučení ve prospěch intervence byla tato: data z více než jedné studie (možnost metaanalýzy), hodnocení výsledků bylo zaslepené a výsledek byl přímým výstupem (cílem) intervence. Pro doporučení proti intervenci byla hranice kritérií nižší. Doporučení „*Do not do*“ byla založena na důkazech o významných nežádoucích účincích a/nebo na důkazech o významných negativních/placebo účincích léčby.

Aby bylo zřejmé, jak skupina tvůrců zdrojového KDP postupovala od důkazů k doporučením, je v každé kapitole oddíl nazvaný „Odůvodnění doporučení“.

## Oponentura

Registrované zainteresované strany měly možnost vyjádřit se k návrhu klinického postupu, který byl během období pro oponenturu zveřejněn na internetových stránkách NICE. Po skončení oponentury byly všechny připomínky zúčastněných stran a odborníků zapracovány a doporučený postup byl podle potřeby upraven. Společnost NICE rovněž provedla revizi doporučeného postupu a zkontrolovala, zda byly připomínky zúčastněných stran zapracovány.

Po skončení období pro oponenturu skupina tvůrců zdrojového KDP dokončila doporučení a byly vypracovány finální dokumenty, které byly předloženy NICE ke kontrole kvality. Poté byly opraveny případné chyby a doporučený postup byl formálně schválen NICE a vydán jako doporučený postup pro zdravotní systém v Anglii a Walesu

## Aktualizace doporučeného postupu

V souladu s manuálem NICE pro tvorbu doporučených postupů společnost NICE prověří, zda existují vědecké důkazy, které by změnila jednotlivá doporučení a zda je potřebné provést aktualizaci. Poslední aktualizace tohoto klinického doporučeného postupu proběhla 14. ledna 2021.

## Financování

National Guideline Centre bylo pověřeno institutem NICE prací na tomto zdrojovém doporučeném postupu NICE.

## Kritické hodnocení existujících KDP

Z čtyřiceti osmi identifikovaných klinických doporučených postupů dvanáct uvedlo použití metodiky GRADE, u šesti se jednalo o kompletní dodržení celé metodiky. Zvolené doporučené postupy od společnosti NICE pokrývají svým rozsahem stanovené klinické otázky.

První ze zvolených doporučených postupů, „*Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]*“, byl vydán v září roku 2011 a aktualizován v prosinci roku 2017. Tento doporučený postup se zabývá organizací diagnostiky PAS ve zdravotním systému, včasným záchytem dětí a dospívajících s PAS, procesem diagnostiky, odesláním k ní a diagnostikou diferenciální, poruchami koexistujícími s PAS, volbou lékařských vyšetření k potvrzení PAS a sdělováním informací rodičům a pečovatelům. Z tohoto zdrojového doporučeného postupu byla adaptována doporučení o diagnostice.

Druhý z nich, „*Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]*“, byl vydán v srpnu roku 2013 a aktualizován v červnu roku 2021. Tento doporučený postup pokrývá oblast léčby PAS. Z tohoto zdrojového doporučeného postupu byla adaptována doporučení o farmakoterapii, biomedicínských intervencích a psychosociálních intervencích. Doporučení o psychosociálních intervencích jsou dočasně umístěna, viz Příloha G.

Oba zdrojové klinické doporučené postupy byly nezávisle na sobě zhodnoceny dvěma metodiky Kontrolní komise a jedním specialistou v oblasti dětské neurologie s použitím nástroje AGREE II. Výsledky tohoto hodnocení jsou uvedeny příloze A.

**Celkově byly hodnocené KDP doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné pro používání v České republice (viz Příloha A).**

Toto rozhodnutí vychází z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojových KDP. Kvalita zvolených doporučených postupů od společnosti NICE byla ověřena prostřednictvím nástroje AGREE II, který dokládá jejich vysokou metodologickou kvalitu.

### Hodnocení aktuálnosti:

Zvolené zdrojové KDP jsou aktuální.

### Hodnocení obsahu:

Obsah doporučených postupů je relevantní v požadovaném rozsahu.

### Hodnocení vědecké validity:

Doporučení byla obecně hodnocena jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daného KDP vysoká.

### Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučení ve zdrojovém KDP byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví.

## Doporučení: Diagnostika – adaptace doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, Clinical guideline [CG128]“

### 1. Regionální doporučený postup pro včasný záchyt a diagnostiku při podezření na PAS

V této kapitole jsou sdružena doporučení týkající se regionální organizace včasného zachytu a diagnostiky. Obsažená doporučení se nacházejí (až na jednu výjimku – doporučení č. 3, které bylo přijato „de novo“) společně s důkazy a doprovodnými texty i v jiných kapitolách tohoto klinického doporučeného postupu.

#### Doporučení č. 1

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. V každém kraji by měla existovat Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) sestávající z odborníků z řad zdravotních pracovníků (pediatrů, dětských neurologů, dětských klinických psychologů a dětských psychiatrů, foniatrů, ORL lékařů, klinických logopedů ad.) a nezdravotnických pracovníků z oblasti vzdělávání, sociální péče, rodičů, pečovatелů a dobrovolnického sektoru. Koordinátorem péče v rámci těchto specializací by byl ošetřující praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) zodpovědný za včasný záchyt PAS a řízení další péče – diagnostické, terapeutické, edukační a sociální.		DDP		DDP

*Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „Včasný záchyt“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.*

#### Doporučení č. 2

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2. Regionální konzultační skupina (RKS): Na úrovni každého regionu v ČR by měla ideálně existovat konzultační skupina odborníků, která by zajišťovala poradenství a konzultační činnost pro diagnosticky nebo terapeuticky nejasné pacienty a poradenství v oblasti následné péče a sociálních služeb. RKS by byla kontaktována v případě potřeby buď ošetřujícím PLDD, nebo jednotlivými specialisty v rámci PDIS. Kompetence členů RKS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poskytování konzultací v oblasti diagnostiky podle odbornosti jednotlivých členů.</li> <li>• Poskytování kontaktů na odborníky (diagnostika, intervence).</li> <li>• Kooperace v oblasti edukace (regionální semináře) pro zúčastněné v péči o děti a dospívající s PAS, případně i pro veřejnost.</li> <li>• Zajištění, aby příslušní odborníci (z oblasti zdravotní péče, sociální péče, školství a dobrovolnického sektoru) byli seznámeni s KDP v oblasti péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Podporovat hladký přechod dospívajících s PAS do oblasti péče pro dospělé.</li> </ul>		DDP		DDP

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ve spolupráci s kolegy se snažit o zajištění kvalitního sběru dat za účelem zkvalitňování celého procesu diagnostiky a péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Mít přehled o dostupnosti dalších odborníků a péči o děti a dospívající s přidruženými chorobami (těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy atd.).</li> </ul>		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

*Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „Včasný záchyt“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.*

### Doporučení č. 3

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
3. Národní konzultační centrum (NKC) by bylo zřizováno MZ ČR a MŠMT ČR. Jeho funkcí by bylo zřizování a koordinace RKS, dále poradenství a konzultační činnost na nejvyšší úrovni.	DDP	

*Toto doporučení dobré praxe bylo přijato „de novo“ členy pracovního týmu.*

### Doporučení č. 4

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4. Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) by měla mít kvalifikaci a kompetence k tomu, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• provedla diagnostické posouzení PAS,</li> <li>• komunikovala s dětmi a dospívajícími s PAS nebo podezřením na PAS, a také s jejich rodiči a pečovateli a citlivě jim sdělila diagnózu.</li> </ul>	DDP		DDP	

*Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.*

### Doporučení č. 5

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5. Členové PDIS by dále měli být kompetentní k: <ul style="list-style-type: none"> <li>• možnosti poradit dalším odborníkům, zda mají děti a dospívající odeslat k diagnostice PAS,</li> <li>• rozhodnutí o potřebě diagnostiky u osob, které byly odeslány, nebo o potřebě odeslání k jiné službě,</li> <li>• řízení diagnostického procesu a vykonání diagnostického posouzení PAS,</li> <li>• sdělení výsledků diagnostiky PAS rodičům a pečovatelům, případně i dětem samotným,</li> <li>• se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte sdílení informací z diagnostického vyšetření PAS přímo s příslušnými službami, například prostřednictvím návštěvy člena týmu ve škole,</li> <li>• nabízení informací o vhodných službách a podpoře dětem, rodičům a pečovatelům.</li> </ul>	DDP		DDP	

*Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.*

## Doporučení č. 6

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>6. PDIS by měla mít kvalifikaci (nebo přístup k odborníkům, kteří tuto kvalifikaci mají) potřebnou k provedení diagnostiky PAS u dětí se zvláštními potřebami, včetně:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>přidružených onemocnění, jako jsou těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy,</li> <li>děti v náhradní výchovné péči.</li> </ul>	DDP		DDP	

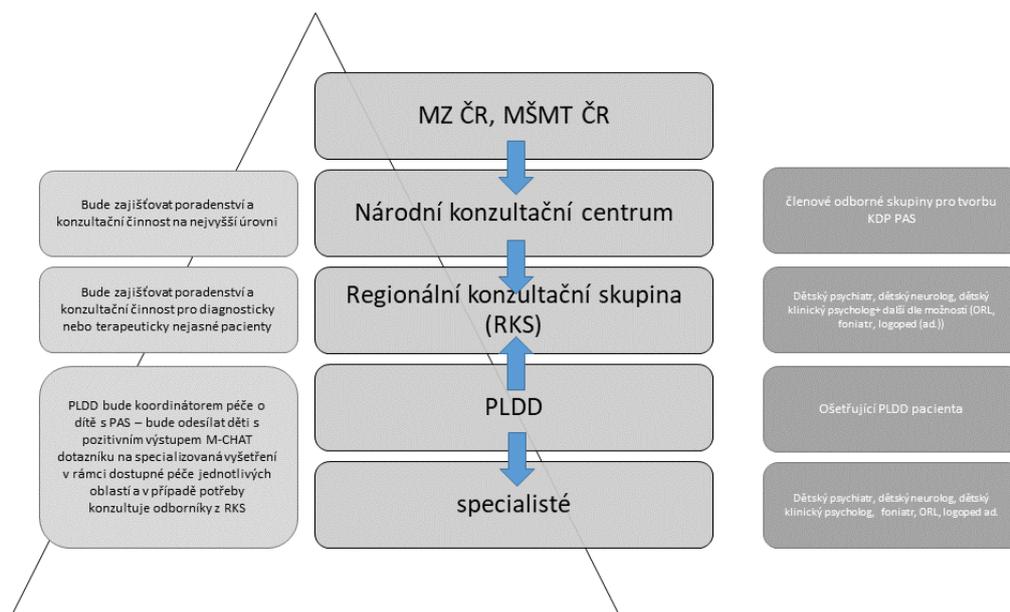
Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.

## Doporučení č. 7

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>7. Pokud jsou dospívající odesláni k diagnostice PAS v době přechodu do péče pro dospělé, měla by PDIS zvážit provedení této diagnostiky společně s relevantní sítí pro dospělé osoby s PAS, a to bez ohledu na intelektové schopnosti mladého člověka.</p>	DDP		DDP	

Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole „“ společně s odkazy na důkazy a doprovodnými texty.

### Obrázek 7. Aplikace v podmínkách ČR: Algoritmus péče



## 2. Včasný záchyt

Včasné rozpoznání možného autismu umožňuje dítěti nebo dospívajícímu a jeho rodině zahájit cestu k diagnóze. Projevy a klinické znaky možného autismu zaznamenají rodiče, pečovatelé a odborníci ve školství, zdravotnictví a sociální péči, z nichž většina nebude odborníky na autismus. Některé projevy a klinické znaky naznačující autismus se mohou vyskytovat i u dětí, které se vyvíjejí typicky, nebo u dětí, kterým bude stanovena jiná diagnóza než autismus.<sup>20,21</sup> Tato kapitola se zabývá přesností konkrétních projevů a znaků, které by měly rodiče nebo odborníka přimět k tomu, aby v jakémkoli prostředí uvažoval o autismu. Zahrnuje také další důležité úvahy týkající se rozpoznání a procesu předání k posouzení, které jsou širší než níže uvedená klinická otázka. Zabývá se: nerovnostmi v rozpoznávání; kdy by měl zdravotnický pracovník odeslat k dalšímu posouzení; a jak zajistit, aby děti a dospívající byli odesláni ke správným místním službám ve správný čas.

### Klinická otázka 1

**Jaké projevy a klinické znaky by měly odborníka přivést ke zvážení přítomnosti PAS? Kdy by mělo být dítě nebo dospívající odeslán k diagnostice?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Případy: Děti a dospívající diagnostikovaní s PAS dle MKN nebo DSM, kontroly: normálně se vyvíjející děti a dospívající
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Symptomy PAS dle DSM-IV/MKN-10/SIGN
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	(Neuvedeno)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita symptomů k detekci PAS

### Doporučení č. 1–2; 8–27

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. V každém kraji by měla existovat Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) sestávající z odborníků z řad zdravotních pracovníků (pediatrů, dětských neurologů, dětských klinických psychologů a dětských psychiatrů, foniatrů, ORL lékařů, klinických logopedů ad.) a nezdravotnických pracovníků z oblasti vzdělávání, sociální péče, rodičů, pečovatelů a dobrovolnického sektoru. Koordinátorem péče v rámci těchto specializací by byl ošetřující praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) zodpovědný za včasný záchyt PAS a řízení další péče – diagnostické, terapeutické, edukační a sociální.	DDP		DDP	
2. Regionální konzultační skupina (RKS): Na úrovni každého regionu v ČR by měla ideálně existovat konzultační skupina odborníků, která by zajišťovala poradenství a konzultační činnost pro diagnosticky nebo terapeuticky nejasné pacienty a poradenství v oblasti následné péče a sociálních služeb. RKS by byla kontaktována v případě potřeby buď ošetřujícím PLDD, nebo jednotlivými specialisty v rámci PDIS. Kompetence členů RKS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poskytování konzultací v oblasti diagnostiky podle odbornosti jednotlivých členů.</li> <li>• Poskytování kontaktů na odborníky (diagnostika, intervence).</li> </ul>	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kooperace v oblasti edukace (regionální semináře) pro zúčastněné v péči o děti a dospívající s PAS, případně i pro veřejnost.</li> <li>• Zajištění, aby příslušní odborníci (z oblasti zdravotní péče, sociální péče, školství a dobrovolnického sektoru) byli seznámeni s KDP v oblasti péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Podporovat hladký přechod dospívajících s PAS do oblasti péče pro dospělé.</li> <li>• Ve spolupráci s kolegy se snažit o zajištění kvalitního sběru dat za účelem zkvalitňování celého procesu diagnostiky a péče o děti a dospívající s PAS.</li> <li>• Mít přehled o dostupnosti dalších odborníků a péči o děti a dospívající s přidruženými chorobami (těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy atd.).</li> </ul>		
<p>8. V případě specifických atypií v chování a vývoji dítěte zvažte možnost přítomnosti PAS. Je však třeba mít na vědomí, že jednotlivé příznaky mohou mít také jiná vysvětlení.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>9. Vždy berte vážně obavy rodičů nebo pečovatелů a případně i obavy dítěte a dospívajícího samotného týkající se chování nebo vývoje, i když je ostatní nesdílejí.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>10. V případě, že máte podezření na PAS a rozhodujete se, zda dítě nebo dospívajícího odeslat k diagnostice, buďte kritičtí ke svým odborným kompetencím a v případě pochybností o dalším postupu požádejte o radu kolegu z PDIS nebo RKS.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>11. K identifikaci projevů a klinických znaků PAS použijte tabulky C1 až C3 (viz Příloha C). Přítomnost PAS však nevylučujte, jestliže projevy dítěte daného věku tabulkám přesně neodpovídají. Tabulky by měly sloužit pouze jako orientační vodítko – nezahrnují všechny známé či méně nápadné projevy PAS.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>12. Při podezření na PAS mějte na paměti, že:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Specificky u dívek mohou být projevy PAS snáze zaměnitelné za jiné potíže či nesnadno rozpoznatelné.</li> <li>• Nápadnosti a symptomy by měly být vnímány v kontextu celkového vývoje dítěte.</li> <li>• Symptomy PAS nemusí být vždy rodiči, pečovateli, dalšími odborníky či dětmi samotnými zpozorovány.</li> <li>• U starších dětí či dospívajících mohou být symptomy maskovány či kompenzovány zvládacími mechanismy a podpůrným prostředím.</li> <li>• Je třeba individuálně zohlednit kulturní zázemí dítěte či dospívajícího. V případě, že se jedná o osobu jiné národnosti žijící v České republice, bychom však neměli bez řádného došetření předpokládat, že případné opoždění komunikačních schopností je důsledkem pouze rozdílného mateřského jazyka.</li> <li>• Rovněž bychom bez řádného došetření neměli předpokládat, že případné opoždění komunikačních schopností je důsledkem raných potíží se sluchem.</li> <li>• PAS může být přehlédnuta u dětí a dospívajících s poruchami učení či intelektu.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>PAS může být přehlednuta u dětí a dospívajících, kteří jsou verbálně zdatní.</li> <li>Důležité informace o tom, jak typicky probíhá raný vývoj a o odchylkách ve vývoji, které jsou specifické pro PAS, nemusí být pro některé děti a jejich rodiče či pečovatele snadno dostupné.</li> <li>Projevy a symptomy nemusí být vysvětleny nevhodným psychosociální zázemím, životními zkušenostmi dítěte či psychickým či fyzickým onemocněním rodičů nebo pečovatelů.</li> </ul>		
13. Při podezření na PAS se zajímejte o to, jak dítě nebo dospívající používá svůj mateřský jazyk a jak mu rozumí.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
14. Nevylučujte pouze PAS kvůli: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dobrému očnímu kontaktu, úsměvu či projevům náklonnosti vůči členům rodiny.</li> <li>Dobré schopnosti předstírané a symbolické hry.</li> <li>Intaktnímu vývoji jazykových schopností.</li> <li>Zdánlivé kompenzaci potíží po zavedení specifické intervence (např. strukturované učení).</li> <li>Skutečnosti, že v minulosti proběhlo vyšetření vylučující PAS, jestliže jsou nyní známy nové informace.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
15. Hovořte otevřeně s rodiči nebo pečovateli a případně i s dítětem samotným o jeho obavách týkajících se jeho vývoje a behaviorálních projevů. Citlivě diskutujte o možných příčinách, mezi něž může patřit i PAS, a připomeňte, že chování dítěte nebo dospívajícího může mít mnoho vysvětlení – zdůrazněte, že z tohoto důvodu je nezbytná podrobná multioborová diagnostika.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
16. Mějte na paměti, že vyslovení podezření na PAS může být pro rodiče, pečovatele nebo i děti a dospívající samotné, překvapující a náročné, a že: <ul style="list-style-type: none"> <li>se mohou potýkat s úzkostí,</li> <li>jim může trvat, než se s podezřením vyrovnají,</li> <li>nemusí s podezřením odborníka souhlasit.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
17. Vyslechněte obavy rodičů, pečovatelů, dětí a dospívajících samotných, prodiskutujte s nimi důvody Vašeho podezření na PAS a dohodněte se společně na dalších krocích včetně následného předání do péče dalším odborníkům.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
18. Děti mladší 3 let odešlete ke specialistům v rámci PDIS, jestliže se u nich projeví regres řečových či sociálních dovedností.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
19. Děti odešlete ke specialistovi v rámci PDIS, když: <ul style="list-style-type: none"> <li>Je pozorován regres řeči u dětí starších 3 let.</li> <li>Je pozorován regres motorických dovedností a motorického vývoje v jakémkoliv věku.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
20. Pokud máte obavy z přítomnosti PAS u dítěte a dospívajícího na základě referovaných nebo pozorovaných symptomů, zvažte, zda dítě odešlete ke specialistovi v rámci PDIS (viz tabulky C1–C3, Příloha C). Vezměte v úvahu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažnost, intenzitu a délku trvání symptomů.</li> <li>Do jaké míry jsou symptomy možné PAS přítomny v různých kontextech (např. doma a ve škole).</li> <li>Dopad symptomů možné PAS na dítě samotné či na jeho rodinu.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Úroveň obav rodičů nebo pečovatелů, případně obav dítěte nebo adolescenta.</li> <li>Faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tabulka 9 v kapitole 3).</li> <li>Pravděpodobnost alternativní diagnózy.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole 3 „Po odeslání k diagnostice“, kde jsou doprovodné texty pro tabulku 9.)</i></p>		
21. Jestliže si nejste jisti, zda Vámi pozorované projevy mohou být symptomy PAS, zvažte odeslání dítěte ke specialistovi v rámci PDIS.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
22. Při odeslání dětí do PDIS vždy uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise následující informace: <ul style="list-style-type: none"> <li>informace od rodičů, pečovatелů a odborníků o symptomech PAS,</li> <li>vlastní pozorování symptomů PAS.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
23. Při odeslání dětí do PDIS uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise také následující informace, pokud jsou k dispozici: <ul style="list-style-type: none"> <li>prenatální a perinatální anamnéza,</li> <li>psychomotorický vývoj,</li> <li>faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tab. 9 v kapitole 3),</li> <li>anamnéza a vyšetření,</li> <li>informace z předchozích hodnocení.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 3 „Po odeslání k diagnostice“, kde jsou doprovodné texty pro tabulku 9.)</i></p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
24. Vysvětlete rodičům nebo pečovatелům a případně i dítěti, co se bude dít po odeslání ke specialistům v rámci PDIS.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
25. Pokud si nemyslíte, že obavy jsou dostatečné pro odeslání případu do PDIS, zvažte období pro pozorování. Pokud máte i nadále obavy z PAS, přehodnoťte své rozhodnutí o doporučení.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
26. Pokud si rodiče nebo pečovatелé, případně dítě samotné, nepřejí, aby byli odesláni k diagnostice v rámci PDIS, zvažte období pro pozorování. Pokud se i nadále obáváte PAS, zvažte odeslání znovu.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
27. Pokud se objeví obavy, ale nejsou zjištěny žádné příznaky naznačující možnou PAS nebo jiné důvody vedoucí k podezření na PAS, rozhodněte se podle odborného úsudku, co dál.	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

## Komentář autorů KDP

### Adaptace KDP dle platné vyhlášky v České republice:

Dnem 17. října 2016 nabyla účinnosti vyhláška č. 317/2016 Sb., kterou se mění vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, na základě které je v návaznosti na preventivní prohlídku dětí ve věku 18 měsíců zavedeno provedení vyšetření za účelem včasné diagnostiky poruch autistického spektra – včasný záchyt (VZ) PAS v ordinacích PLDD.

Vzhledem k organizaci primární péče v ČR je nositelem tohoto výkonu PLDD, který je a měl by být nadále koordinátorem zdravotních služeb u svých klientů/pacientů, včetně managementu PAS, jelikož umí provést dítě zdravotnickým systémem tak, aby došlo k žádanému cíli co nejdříve. Předpokladem pro komplexní řešení je ale i náležitá mezioborová a resortní spolupráce.

## Praktické provedení:

- Pro vlastní provedení doporučujeme využít dotazník M-CHAT (M-CHAT-R a M-CHAT-R/F), který je v současné době považován za nejlépe verifikovaný screeningový dotazníkový test pro určení PAS u dětí do 30/36 měsíců věku. Jeho součástí jsou i pokyny k vyplnění a vyhodnocení.
- Dotazník je k dispozici pro lékaře ke stažení na webových stránkách Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP ([www.ospdl.eu](http://www.ospdl.eu)), případně i na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR.
- Maximální věkové rozmezí pro vyšetření v rámci včasného zachytu je 18–24 měsíců. První vyšetření doporučujeme při prevenci v 18 měsících věku, nicméně šestiměsíčním intervalem je zohledněna možnost, že se rodiče s dítětem napoprvé nedostaví v přesně stanoveném termínu prohlídky, nebo vyšetření nelze pro neznalost rodičů či nespolupráci dítěte napoprvé provést.
- Dotazník vyplňuje lékař při rozhovoru s rodiči v rámci vyšetření dítěte. Při hodnocení dotazníku je třeba využít jednak obdržených informací od rodičů, jednak svého pozorování batolete v ordinaci. Při práci s dotazníkem M-CHAT-R je nutné si uvědomit, že ne všechny děti s pozitivním výsledkem testu dospějí k diagnóze PAS. Proto při jeho pozitivním výsledku doporučujeme specifikovat nález pomocí dotazníku M-CHAT-R/F, který obsahuje otázky totožné, ale rozvinuté, každá stránka odpovídá jedné položce dotazníku M-CHAT-R. Při pozitivním výsledku tohoto testu opět neznamena, že nutně musí být diagnostikován autismus. Je nutné vždy myslet na možnost jiných vývojových vad (např. vývojová dysfázie, mentální retardace, genetická porucha, aj.), nebo se může jednat o symptomy sociálně emočního zanedbání, těžké deprivace dítěte. Dítě by mělo být proto dále vyšetřeno.

## M-CHAT-R

- Probíráme s rodiči jednotlivé otázky, některé z nich vyžadují vysvětlení, přiblížení situace.
- Výsledek dotazníku je vyhodnocen dle přiloženého návodu.
- Vyhodnocení dle tabulky 7.

**Tabulka 7. Návod k hodnocení M-CHAT-R**

Návod k hodnocení
U všech položek, kromě 2, 5 a 12, určuje odpověď „NE“ riziko PAS; u položek 2, 5 a 12 toto riziko určí odpověď „ANO“. S následujícím návodem dosáhnete nejpřesnějších výsledků použití M-CHAT-R:
<b>Nízké riziko:</b> Součet bodů je 0–2; Pokud je dítěti méně než 24 měsíců, otestujte jej znovu po dosažení druhého roku. Pokud se neprokáže riziko PAS, nejsou zapotřebí žádná další opatření.
<b>Střední riziko:</b> Součet bodů je 3–7; Použijte navazující dotazník M-CHAT-R/F k získání dalších informací k rizikovým odpovědím. Pokud bude součet bodů 2 nebo více, dítě je hodnoceno jako pozitivní. Nutná opatření: odkažte dítě k diferencially diagnostickému vyšetření a posouzení jeho stavu v zájmu zahájení včasné intervence. Pokud je součet bodů 0–1, dítě je hodnoceno negativně. Pokud sledování neukáže riziko PAS, nejsou zapotřebí žádná další opatření. Dítě by mělo být znovu testováno při dalších zdravotních prohlídkách.
<b>Vysoké riziko:</b> Součet bodů je 8–20; Je možné vypustit navazující dotazník a okamžitě dítě odkázat k diferencially diagnostickému vyšetření a posouzení jeho stavu v zájmu zahájení včasné intervence.

## M-CHAT-R/F

- Dotazník se používá při pozitivním výsledku M-CHAT-R = suspektní příznaky PAS, vycházejícím z dotazníku M-CHAT-R. Věnujeme se „patologickým“ položkám, které rozebíráme podrobně dle návodu.
- V případě pozitivního výsledku odesíláme dítě k diferencially diagnostickému vyšetření. V případě negativního výsledku dítě nadále sledujeme a vyšetření opakujeme s odstupem.
- Vyhodnocení dle tabulky 8.

**Tabulka 8. Návod k hodnocení M-CHAT-R/F**

Návod k hodnocení
1. Pokud dítě dosáhne pozitivního výsledku v M-CHAT-R, vyberte v navazujícím dotazníku M-CHAT-R/F položky, ve kterých dítě v M-CHAT-R chybovalo, tj. u nichž vykazuje známky rizika PAS; <b>pouze tyto položky je pak třeba podrobně rozebrat.</b>
2. Každá stránka dotazníku odpovídá jedné položce z dotazníku M-CHAT-R. Pokládejte otázky dle diagramu, dokud nedojdete k výsledku SPLNIL, či NESPLNIL. Mějte prosím na paměti, že rodiče mohou během vyšetření odpovídat „možná“. Pokud rodič odpoví „možná“, zeptejte se, zda je to častěji „ano“, či častěji „ne“ a pokračujte v dotazování podle této odpovědi. U otázek, kde je možné odpovědět „jiné“, je na dotazujícím, aby na základě svého úsudku vyhodnotil, zda odpověď uvedená rodičem odpovídá výstupu SPLNIL, či NESPLNIL.
3. Vyhodnoťte odpovědi u všech položek na hodnotícím archu M-CHAT-R/F (který obsahuje stejné položky jako M-CHAT-R, ale odpovědi Ano/Ne jsou nahrazeny odpověďmi Splnil/Nesplnil). Výsledek vyšetření je považován za pozitivní, pokud dítě v navazujícím dotazníku nesplní jakékoliv dvě položky. Pokud dítě dosáhne v dotazníku M-CHAT-R/F pozitivního výsledku, rozhodně doporučujeme okamžité diferencially diagnostické vyšetření a včasnou intervenci.

## Zápis do zdravotnické dokumentace

O provedení vyšetření, jeho výsledku a ev. dalším postupu je nutné učinit zápis do zdravotnické dokumentace dítěte a přiložit vyplněný dotazník. Takto učiněný zápis a vyplněný dotazník je podkladem pro možnost vykazání výkonového kódu zdravotní pojišťovně (viz metodika vykazování zdravotních pojišťoven, webové stránky ospdl.eu)

Kód je v ČR hrazený z veřejného zdravotního pojištění při provedení screeningového vyšetření ve věku 18–24 měsíců věku. Případné druhé vyšetření při nejasném výsledku dle doporučeného vyhodnocení se provádí a vykazuje za 6 měsíců po prvním vyšetření, maximálně jej lze vykazat do věku 30 měsíců.

## Souhrn důkazů

Seznam příznaků a symptomů sestavila skupina tvůrců zdrojového KDP s přihlédnutím k dříve publikovaným klinickým doporučeným postupům (Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007 [SIGN];<sup>22</sup> Klinický doporučený postup o poruchách autistického spektra, Nový Zéland 2008;<sup>23</sup> a Národní plán pro dětský autismus [NAP-C] 2003<sup>24</sup>) a diagnostickým kritériím Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10) a Diagnostickému a statistickému manuálu duševních poruch DSM-IV-TR čtvrté vydání (revize textu) (DSM-IV-

68

TR). Příznaky a projevy poruch autistického spektra (PAS) byly zjišťovány u čtyř skupin dětí a dospívajících (předškolní děti [0–5 let], děti na základní škole [6–11 let], děti na střední škole [12–19 let] a děti a dospívající s mentálním postižením [všechny věkové kategorie]), neboť příznaky a projevy PAS se liší a projevují různě v závislosti na věku, vývojovém zrání a kognitivních schopnostech. Dohodnutý seznam příznaků a symptomů byl základem pro vyhledávání literatury.

Do přehledu bylo zahrnuto devět studií s celkem 490 účastníky. Studie byly provedeny v USA<sup>25–31</sup> a ve Spojeném království.<sup>32,33</sup> Všechny byly kontrolované observační studie s designem „case-control“. Sedm studií zahrnovalo děti předškolního věku,<sup>25,27,28,30–33</sup> jedna se týkala dětí ve věku základní školy<sup>29</sup> a jedna zahrnovala děti ve věku základní i střední školy.<sup>26</sup> Žádná ze studií nezahrnovala výhradně děti středoškolského věku.

Jedna studie<sup>30</sup> uvádí podíl dětí s mentálním postižením. Dvě studie<sup>25,28</sup> uváděly průměrné skóre inteligenčního kvocientu (IQ) a dvě studie<sup>26,29</sup> vyloučily děti s IQ 70 nebo nižším. Jedna studie<sup>34</sup> uvedla rozmezí IQ ve vzorku, dvě studie<sup>35,36</sup> uvedly průměrné skóre IQ a pět studií<sup>37–43</sup> zahrnovalo děti s mentálním postižením, ale neuváděly prevalenci. Čtyři studie<sup>44–47</sup> uváděly podíl dětí s mentálním postižením, ale nikoliv samostatné výsledky. Čtyři studie<sup>48–51</sup> zahrnovaly pouze děti s mentálním postižením. Ve zbývajících studiích nebyly intelektové schopnosti uváděny.

## Tabulky důkazů

Důkazy v tabulce E2.1 (Příloha E2) jsou seřazeny podle věkových skupin a podle projevů a klinických znaků. Níže jsou uvedeny závěry shrnující důkazy z hlediska toho, co konkrétní projev nebo klinický znak samostatně vypovídá o pravděpodobnosti, že dítě s tímto projevem nebo znakem trpí poruchou autistického spektra.

## Závěry z důkazů

### Závěry týkající se senzitivity a specificity symptomů

#### Předškolní zařízení (do 5 let)

Ze všech zkoumaných znaků a/nebo symptomů této věkové skupiny splňovala předem definované úrovně diagnostické přesnosti pouze kombinace „protodeklarativní ukazování, sledování pohledu, předstíraná hra“ (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“). Důkazy měly velmi nízkou kvalitu.

#### Základní škola (6–11 let)

Ze všech zkoumaných příznaků a/nebo symptomů pro tuto věkovou skupinu splňovaly předem definované úrovně diagnostické přesnosti pouze „nehraje si s ostatními“ a „neudrhuje konverzaci s ostatními“. Kvalita důkazů byla velmi nízká.

#### Děti a dospívající ve věku 12–19 let

U této věkové skupiny nebyly zjištěny žádné studie týkající se příznaků a symptomů.

## Děti a dospívající s poruchou autistického spektra ve škole (základní nebo střední)

Ze všech zkoumaných příznaků a/nebo symptomů této věkové skupiny splňovala předem definované úrovně diagnostické přesnosti pouze „opakovaná konverzace na jedno téma“. Kvalita důkazů byla velmi nízká.

## Děti a dospívající s mentálním postižením

Pro tuto skupinu nebyly identifikovány žádné studie.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Když se poprvé objeví obavy ohledně chování nebo vývoje dítěte či dospívajícího, vždy je třeba zvážit možnost autismu. Prvním kontaktem by měla být PDIS – primární diagnostická a intervenční síť. Prioritou je vyhnout se riziku nerozpoznání těch, kteří tímto onemocněním skutečně trpí.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že přesnost rozpoznání konkrétního projevu nebo symptomu nemusí být zpočátku vysoká, v této fázi je důležitější samotné rozpoznání možných projevů a symptomů. Bylo učiněno pragmatické rozhodnutí, které spočívalo v tom, že se budou brát v úvahu pouze důkazy s citlivostí i specifíčností 80 % s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti ne nižší než 70 % (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“).

Rozhodnutí o odeslání dítěte na diagnostické vyšetření autismu je třeba pečlivě zvážit, protože to může vést k rychlému zahlcení diagnostické služby. Proto se mělo za to, že by bylo zapotřebí vyšší úrovně přesnosti příznaků a symptomů, aby jeden příznak nebo symptom (nebo jejich kombinace) vedl přímo k rozhodnutí o odeslání k dalšímu posouzení. Skupina tvůrců zdrojového KDP však předpokládala, že systematický přehled literatury neumožní nalézt studie hodnotící, kdy je třeba odeslat k posouzení. Proto skupina tvůrců zdrojového KDP neuvažovala o žádné konkrétní prahové hodnotě přesnosti příznaku nebo symptomu, která by vedla k přímému odeslání k posouzení.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Důkazy se přímo nezabývaly možnými klinickými přínosy nebo škodami spojenými s rozpoznáním možného autismu a rozhodnutím o odeslání do PDIS.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že každé dítě nebo dospívající, u kterého se objeví obavy ohledně vývoje nebo chování, vyžaduje pečlivé vyhodnocení. V některých případech nemusí být skutečný důvod k obavám a uklidnění může být vhodné a užitečné. Pokud existují důvody k obavám, je nutné klinické hodnocení. Vhodnost odeslat dítě k odborníkovi zabývajícímu se diagnostikou PAS je u mnoha dětí zjištěna během primární péče. U jiných dětí však lze za závažné považovat už vývojové poruchy nebo poruchy chování pozorované v mateřské škole nebo škole.

V případech, kdy má zdravotnický pracovník skutečné obavy z možného autismu, měl by nabídnout přímé doporučení na primární diagnostickou a intervenční síť (PDIS).

Zjištění povahy jakékoli vývojové poruchy nebo poruchy chování je přínosné. Pro mnoho rodin a pečovatelů je tento proces užitečný a včasné rozpoznání může zabránit opožděné diagnóze. Skupina tvůrců zdrojového KDP si však byla vědoma toho, že odeslání k posouzení autismu může být pro rodiče

nebo pečovatele stresující nebo je dokonce pro ně a/nebo pro dítě či dospívajícího nepřijatelné. Z tohoto důvodu skupina tvůrců zdrojového KDP zdůraznila význam pečlivé diskuse a zapojení rodičů, pečovatelů a případně i dítěte nebo dospívajícího do procesu, přičemž zájmy dítěte nebo dospívajícího musí být v rozhodovacím procesu v centru pozornosti. I v případě, že děti a dospívající netrpí autismem, je v případě obav týkajících se vývoje nebo chování vyhodnocení jejich stavu přínosné, protože je lze nasměrovat na další vhodné cesty.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že rozhodnutí o odeslání do PDIS s sebou může nést riziko možné následné nesprávné diagnózy autismu. To by mohlo mít negativní důsledky pro děti, dospívající a jejich rodiny. Proto bylo důležité, aby tento klinický doporučený postup poskytl doporučení pro co nej přesnější stanovení diagnózy autismu. Celkově se však skupina tvůrců zdrojového KDP domnívala, že tato potenciální újma je vyvážena přínosem rozpoznání.

### **Ekonomická efektivita**

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by se zabývaly nákladovou efektivitou rozpoznávání příznaků a symptomů autismu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že používání tabulky příznaků a symptomů a jasných kritérií pro odeslání by zvýšilo míru odesílání a také zlepšilo rozpoznání těch, kteří vyžadují posouzení, bez ohledu na to, zda u nich byla nakonec diagnostikována autistická porucha nebo jiné onemocnění. Pokud by bylo rozhodnuto, že dítě nemá autismus, ale jinou diferenciální diagnózu, mohlo by počáteční odeslání i tak vést k dřívější identifikaci dalších vývojových nebo komunikačních potřeb dítěte, což by pravděpodobně bylo nákladově efektivní využití zdrojů.

Seznam příznaků a symptomů může také rodiče a pečovatele ujistit, že autismus není pravděpodobný a snížit počet zbytečných konzultací a nákladů. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že pokud se počet odesílaných dětí zvýší, musí být zaveden účinný rozhodovací proces, který bude rychlý, jednoduchý a účinný při identifikaci dětí, které by měly přistoupit k diagnostickému posouzení specifického autismu, protože se jedná o nákladově nejnáročnější část cesty. Je důležité, aby rozhodnutí členů PDIS o tom, kdo by měl postoupit k posouzení, bylo co nej přesnější. V opačném případě by to mohlo vést k prodloužení čekací doby a zvýšení nákladů.

Je třeba zvážit další přínos správné identifikace a odeslání dětí s autismem oproti dodatečným nákladům pro zdravotnický systém a stresu pro rodinu v důsledku nadměrného posuzování dětí a dospívajících, kteří tímto onemocněním netrpí. K dispozici nebyly žádné údaje, které by skupině tvůrců zdrojového KDP pomohly v jejich úvahách, ale skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že přínosy by převážily nad náklady.

### **Kvalita důkazů**

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že důkazy pro tuto klinickou otázku jsou velmi nízké kvality. Osm zahrnutých studií identifikovalo pouze tři jednotlivé znaky s dostatečnou přesností při predikci autismu. Jednalo se o tyto znaky: „nehraje si s ostatními“, „neudrhuje konverzaci s ostatními“ a „opakované mluvení o jednom tématu“.

Jedinou kombinací znaků, která splňovala hranici přesnosti, bylo „protodeklarativní ukazování, sledování pohledu a předstíraná hra“, a to pouze ve skupině předškolních dětí. Věk populace této

studie byl nižší než 2 roky, takže není jasné, nakolik je možné tyto výsledky zobecnit na starší předškolní děti.

Přestože tyto znaky v podstatě odrážejí klinické zkušenosti skupiny tvůrců zdrojového KDP, zachycují pouze velmi malý počet znaků a příznaků, které jsou považovány za užitečné pro identifikaci dětí s autismem v různém věku.

Nebyly nalezeny žádné studie, které by porovnávaly účinnost jednotlivých příznaků nebo symptomů (nebo jejich kombinací) jako spouštěčů pro odeslání k diagnostickému posouzení autismu. Některé důkazy neměly praktický význam a celkově nevedly ke klinicky užitečnému seznamu příznaků a symptomů. Vzhledem k nedostatečné důkazní základně byla proto doporučení ohledně toho, kdy je třeba odeslat pacienta, založena na odborném názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP.

## Další fakta hodná zřetele

### Rozpoznání možného autismu

Skupina tvůrců zdrojového KDP zdůraznila, že je vždy třeba brát v úvahu dítě nebo dospívajícího jako celek a hledat kombinace příznaků a symptomů, aby bylo možné identifikovat vzorce chování a vývoje. Zdravotníčtí pracovníci při rozhodování, zda dítě předat k dalšímu posouzení, zvažují řadu faktorů, jako je prostředí, ve kterém je dítě pozorováno, závažnost a trvání pozorovaných příznaků nebo symptomů, dopad na dítě nebo dospívajícího a jeho rodinu nebo pečovatele, míra znepokojení, přítomnost příznaků a symptomů spolu s rizikovými faktory a dalšími informacemi.

Skupina tvůrců zdrojového KDP vypracovala tabulky (tabulky C1–C3, Příloha C), které mají příslušnému odborníkovi nebo rodiči/pečovateli poskytnout celkový přehled o chování v sociální komunikaci a omezených opakujících se zájmech a chování, které jsou charakteristickými znaky autismu. Skupina tvůrců zdrojového KDP si je vědoma, že v tabulce není možné uvést všechny možné permutace znaků a příznaků, takže zdravotníčtí pracovníci by neměli vyloučit autismus, pokud nejsou pozorovány všechny tyto znaky a příznaky.

Tabulky zahrnují příznaky, pro které byly zjištěny důkazy, a další příznaky, pro které nebyly zjištěny důkazy. Skupina tvůrců zdrojového KDP také přeložila některé nejasnější příznaky v důkazech do termínů, které by mohly být snadno srozumitelné i těm, kteří nejsou odborníky.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že tyto příznaky a symptomy jsou klinicky relevantní a snadno pozorovatelné nebo vyvolatelné odborníky pracujícími s dětmi. Odrážejí základní deficity autismu, kterými jsou „narušená vzájemná sociální komunikace a interakce“ a „fixované zájmy a neobvyklé chování“.

Přestože znaky uvedené v tabulkách odpovídají autismu, skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že se tyto znaky u jednotlivých osob liší. Zdravotníčtí pracovníci by neměli zavrhnout možnost autismu jen proto, že určité znaky chybí nebo že se po intervenci založené na potřebách zdá, že obtíže ustoupily. Odborníci si také musí být vědomi toho, že ačkoli chování autismu je všudypřítomné, jeho projevy se mohou lišit v závislosti na situaci, včetně její známosti, míry předvídatelnosti a struktury a podpory. Některé děti a dospívající s autismem mohou být verbálně zdatní, mít dobrý oční kontakt, usmívat se, hrát si a projevovat náklonnost členům rodiny. Děti školního věku s autismem mohou mít normální

nebo dokonce pokročilý předškolní vývoj. Opoždění v jazykových milnících nevyklučuje autismus, i když by měly být přítomny popsané neobvyklé rysy řeči, porozumění jazyku a jeho používání.

Příznaky a symptomy uvedené v tabulkách jsou rozděleny do tří věkových a vývojových skupin (do 5 let, 5–11 let a nad 11 let), které odpovídají předškolnímu, školnímu a středoškolskému věku. To odráží poznatek, že příznaky a symptomy se budou lišit podle chronologického a vývojového věku. Příznaky a symptomy by proto měly být zasazeny do kontextu celkového vývoje dítěte nebo dospívajícího.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zvažila, zda existují nějaké potenciální problémy s nerovností v příznacích a symptomech autismu. Zdravotníci a jiní odborníci mohou mít potíže s interpretací chování, které se liší od normy u dětí a dospívajících pocházejících z jiného kulturního prostředí, ale neměli by předpokládat, že rozdíly v chování dítěte jsou způsobeny právě kulturními rozdíly. Odborníci musí být sebekritičtí k případným nedostatečným znalostem jakékoli kultury. To se týká i některých výchovných postupů, výkladu toho, jak si děti hrají s dospělými a mezi sebou navzájem, a očekávání rodin a pečovatелů ohledně vývoje dítěte.

Jazykové opoždění spojené s autismem může být nesprávně přisuzováno potížím se sluchem nebo s výukou češtiny jako dalšího (nemateřského) jazyka. Je důležité zvážit, zda dítě nemá problémy s porozuměním jazyku ve své mateřštině, aby se minimalizovalo riziko přehlédnutí příznaků autismu.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že v této souvislosti je vždy důležité brát vážně obavy rodičů, i když je ostatní nesdílejí.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že autismus je u dětí a dospívajících s mentálním postižením nedostatečně diagnostikován, protože příznaky a symptomy autismu mohou být maskovány. Příznaky a symptomy je třeba posuzovat spíše z hlediska intelektuálního věku dítěte než jeho biologického věku. Někteří odborníci nemusí brát v úvahu autismus z důvodu existující diagnózy mentálního postižení. Kromě toho někteří podceňují význam diagnózy autismu v případě, že existují významné další obtíže, protože diagnóza autismu může být vnímána jako další zátěž pro rodinu, která se stará o dítě, jenž má již tak hluboké obtíže. V důsledku toho mohou s dalším vyšetřením počkat, až bude dítě starší, nebo ho nevyhledat vůbec. Skupina tvůrců zdrojového KDP zastává názor, že diagnóza autismu u dětí a dospívajících s mentálním postižením je důležitá pro poskytnutí správného druhu pomoci a podpory dítěti a rodičům nebo pečovatелům.

Zvláštní problém představují děti z velmi znevýhodněného prostředí, které zažily špatné zacházení nebo značné psychosociální znevýhodnění a mají více pečovatелů. Odborníci musí dbát na to, aby nepředpokládali, že příznaky autismu jsou způsobeny narušeným domácím životem, zneužíváním, vícečetnou péčí nebo rodiči/pečovateli s duševními nebo fyzickými zdravotními problémy.

Některé příznaky a symptomy autismu se do značné míry překrývají s poruchami attachmentu, což je diagnóza, která se častěji objevuje u dětí v péči. Tyto poruchy se vzájemně nevyklučují a může být obtížné získat podrobnou ranou anamnézu, která by podpořila diferenciální diagnózu. Existují také neoficiální důkazy, že projevy příznaků a symptomů mohou být u dětí v péči variabilnější a že rozpoznání příznaků autismu může být opožděné jak v důsledku této skutečnosti, tak v důsledku náročnosti poskytování důsledné péče této skupině zranitelných dětí.

Dospívající v systému trestního soudnictví jsou další skupinou, u níž nemusí být historie příznaků a symptomů autismu snadno dostupná.

Na základě klinických zkušeností skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že ve srovnání s chlapci jsou dívky s autismem poddiagnostikovány. Kromě toho se skupina tvůrců zdrojového KDP také domnívala, že autismus může být obtížněji rozpoznatelný u dětí a dospívajících s vysokými verbálními schopnostmi.

Rozpoznání autismu může být obtížné u dospívajících ve středoškolském věku. Na počátku života dítěte mohou být příznaky maskovány strategiemi zvládnání. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že k prvotnímu odeslání dospívajících ve středoškolském věku vedou běžně čtyři faktory. Zprv se mohou vyskytnout sociální obtíže, kdy se rozdíl v sociálním chování dospívajícího porovnávají s jeho vrstevníky. Ty se mohou stát zjevnějšími se stále složitějšími sociálními požadavky dospívání a s požadavky na nezávislost a intimitu. Za druhé se mohou objevit studijní obtíže, kdy dospívající není schopen dosáhnout očekávání, pro něž neexistuje zjevné vysvětlení, a jeho reakce na zvyšující se vzdělávací nároky vzbuzuje obavy. Za třetí existují dospívající, o nichž se dříve myslelo, že mají jiné onemocnění, u nichž se s měnícími se charakteristikami chování a emocí objeví změna příznaků. Pak se ukáže, že základní příčinou byl nediodagnostikovaný autismus. A konečně existují situace, kdy dříve přijímaná vysvětlení dysfunkčního chování dospívajícího (např. rodinné nebo komunitní prostředí, kulturní nebo demografické zlomy) již nejsou považována za věrohodná, a diagnóza autismu se proto stává zjevnou.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že pokud jsou k dispozici nové informace, nemělo by předchodí hodnocení s negativní diagnózou vyloučit možnost autismu. Dovednosti potřebné k rozpoznání příznaků a symptomů autismu a zvážení těchto příznaků v kontextu vývojového a chronologického věku, koexistujících stavů, kultury a rodinného kontextu a přechodu mezi věkovými skupinami jsou potenciálně velmi obtížné. Všichni zdravotníci a jiní odborníci musí zvážit své osobní a profesní kompetence a v případě pochybností, jak postupovat, požádat o radu vhodného kolegu.

Podle zkušeností členů skupiny tvůrců zdrojového KDP mohou mít děti s autismem významné vývojové opoždění, které nebylo dříve rozpoznáno ani rodiči, ani zdravotnickými pracovníky.

Obavy týkající se autismu by měly být projednány s rodiči nebo pečovateli a dítětem/dospívajícím, přičemž je třeba zdůraznit, že vnímané chování může mít mnoho vysvětlení, z nichž autismus je jednou z možností.

### Rozhodování o předání dětí a dospívajících s podezřením na autismus

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívá, že děti a dospívající s podezřením na autismus by měli být odesíláni do PDIS a že by mělo existovat jediné místo pro odeslání do PDIS, aby se zjednodušil proces a zajistil rovný přístup. Existence PDIS je ústředním bodem tohoto klinického doporučeného postupu. Složení a úloha PDIS jsou diskutovány v kapitole 4 „Proces diagnostiky“. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že možnost autismu by měla být zvážena vždy, když existují obavy ohledně vývoje nebo chování. Pokud konkrétní obavy z autismu vyjádřil kdokoli, kdo byl s dítětem v přímém kontaktu, je vždy nutné přijmout nějakou formu opatření. Pokud se o autismu uvažuje, mělo by to být projednáno s rodiči/pečovateli a dítětem/dospívajícím. Při této diskusi je však důležité zdůraznit, že pro vnímané

chování může existovat mnoho vysvětlení a že autismus je jednou z řady diferenciálních diagnóz, včetně žádné diagnózy.

Diskuse o obavách rodičů vyžaduje vysokou úroveň odborných dovedností. Někdy může první obavy vznést někdo jiný než rodiče. V takové situaci skupina tvůrců zdrojového KDP zdůraznila potřebu opatrnosti a citlivosti při sdělování obav nic netušícímu dospívajícímu, rodiči nebo pečovateli. Naznačení diagnózy autismu může vyvolat velké rozrušení nebo nedůvěru. Skupina tvůrců zdrojového KDP tak příkládala značnou důležitost potřebě času a prostoru vyrovnat se s možností autismu.

Rozhodnutí o tom, zda dítě nebo dospívajícího předat k dalšímu posouzení, se neřídí jednoduchým algoritmem s jasně definovanými prahovými hodnotami. Kromě rodičů a pečovateli přichází s těmito dětmi a dospívajícími do styku celá řada osob. Patří mezi ně odborníci v oblasti primární zdravotní péče, jako jsou zdravotní sestry a praktičtí lékaři, zdravotní sestry v mateřských školách a odborníci v oblasti sekundární a terciární zdravotní péče v oblasti zdraví dětí a duševního zdraví dětí a dospívajících, jakož i učitelé a sociální pracovníci. Úroveň odborných znalostí a vzdělání těchto mnoha osob v oblasti vývoje a chování, a konkrétně autismu, se liší.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že je složité určit, zda určité příznaky a symptomy ukazují na diagnózu autismu, a zda je lze vysvětlit jiným způsobem. Odborníci by měli v každém případě použít klinický úsudek o tom, zda dítě nebo dospívajícího odeslat k dalšímu posouzení na autismus nebo k alternativnímu způsobu posouzení, nebo požádat o radu zkušenější kolegy nebo člena PDIS. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že regrese jazykových nebo sociálních dovedností bez ztráty motorických schopností u dítěte mladšího 3 let by měla být podnětem k přímému odeslání k posouzení autismu, protože u této prezentace existuje vysoká pravděpodobnost autismu. Pokud je regrese řeči pozorována u dítěte staršího 3 let, mělo by být odesláno k pediatrovi nebo dětskému neurologovi k prvotnímu posouzení, a to i v případě, že jsou přítomny známky a příznaky autismu (izolovaná změna sociálních dovedností u staršího dítěte může naznačovat pestřejší etiologii). Tito lékaři mohou v případě potřeby odeslat k další diagnostice PAS. Regrese motorických dovedností naznačuje potřebu vyjádření pediatra nebo dětského neurologa.

Ve všech fázích je možný opětovný vstup na dráhu autismu. Pokud měl například zdravotnický pracovník obavy týkající se vývoje nebo chování, ale nemyslel si, že příznaky a/nebo symptomy naznačují autismus, měl by zvážit, zda se obrátit na jinou vhodnou službu. Pokud by se po odeslání objevily obavy z autismu, bylo by možné zařadit opětovné odeslání na diagnostické posouzení specifické pro autismus. V případě, že se vyskytnou pouze drobné obavy z autismu, měli by zdravotníci zvážit pravidelnou kontrolu.

Rozhodnutí o odeslání do PDIS by mělo být zváženo na základě příznaků nebo symptomů, ale mělo by také zohledňovat rozsah, počet, závažnost, trvání, rozšířenost a dopad příznaků a symptomů. Zvláštní pozornost by měla být věnována míře obav rodičů o dítě nebo dospívajícího. Při rozhodování by měla být zohledněna přítomnost jakýchkoli známých rizikových faktorů autismu, například přítomnost mentálního postižení, sourozence s autismem nebo anamnéza extrémní nedonošenosti.

Pokud příznaky a symptomy nejsou dostatečné pro okamžité odeslání, skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla, že by zdravotnický pracovník měl zvážit dobu vyčkávání, protože příznaky a symptomy se

mohou s postupující zralostí měnit. Pokud však rodič, pečovatel nebo odborník zůstávají znepokojeni, mělo by být rozhodnutí o odeslání znovu zváženo.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že je důležité, aby rodiče/pečovatelé byli připraveni a akceptovali potřebu předání dítěte do PDIS. Rodiče a pečovatelé, případně děti a dospívající, by měli s plánem na předání souhlasit. Pokud ještě nejsou připraveni akceptovat potřebu předání, mělo by být dítě nebo dospívající po uplynutí přiměřené doby přehodnoceno. V případě neshody mezi dětmi, dospívajícími, rodiči a odborníky ohledně toho, zda je třeba dítě předat, může být užitečné požádat o radu zkušenějšího kolegu nebo členy PDIS.

Doporučující dopis by měl obsahovat všechny relevantní informace od rodičů, pečovatelů a odborníků o pozorovaných nebo hlášených příznacích nebo symptomech, relevantní anamnéze a vývojových milnících, jakož i o výsledky případných hodnocení, pokud jsou známy. Tím by se mělo zkrátit zpoždění při zahájení diagnostického posouzení autismu za účelem shromáždění těchto údajů a předejít nutnosti opakovaných posouzení a shromažďování informací.

Měla by existovat PDIS s určenými osobami, na které se mohou obracet odborníci z jakékoli oblasti zdravotnického systému. Funkcí a složením PDIS se zabývá kapitola 4, „Proces diagnostiky“, která pojednává o procesu diagnostiky.

### Regionální konzultační skupina

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že zlepšení účinnosti a nákladové efektivity rozpoznání a odeslání k posouzení autismu vyžaduje také širší strategický přístup na místní úrovni. Měla by být zřízena regionální konzultační skupina s vedoucím odborníkem, která by měla odpovědnost za:

- plánování místních služeb pro osoby s autismem a zajištění jejich široké informovanosti,
- zajištění dodržování místních protokolů o autismu při předávání a přechodu do služeb pro dospělé,
- vedení školení pro více agentur a více odborníků s cílem zlepšit včasné rozpoznání autismu,
- vedení databáze a auditování služby,
- posílení étosu multiprofesní práce (což je prioritou tohoto klinického doporučeného postupu).

Regionální konzultační skupina by se měla skládat z pověřených zadavatelů a pověřených manažerských a klinických zástupců z oblasti dětského zdraví, služeb duševního zdraví, vzdělávání, sociální péče, rodičů/pečovatelů/uživatelů služeb a dobrovolnického sektoru, případně včetně systému trestního soudnictví.

### 3. Po odeslání k diagnostice

Tato kapitola popisuje fázi, která následuje po předání dítěte nebo dospívajícího se známkami a příznaky naznačujícími autismus do PDIS. V této fázi je třeba rozhodnout, jaké další posouzení je třeba provést. PDIS, která obdržela doporučení, obvykle potřebuje více informací, aby mohla určit, jaký typ posouzení by měl být zahájen. Toto je důležité, protože existuje řada dalších onemocnění, která se mohou projevovat podobnými příznaky. Tato kapitola se zabývá informacemi, které by měly být shromážděny, aby pomohly při rozhodování o tom, jaký typ posouzení je zapotřebí. Informace mohou zahrnovat odpovědi na nástroje pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti autismu: Ty se někdy používají při prvním vyslovení obavy z autismu, aby se určila pravděpodobnost, se kterou se u dítěte nebo dospívajícího prokáže diagnóza autismu. Mohou být shromážděny také informace z jiných zdrojů. Rodičům a pečovatelnům často není jasné, k čemu všechny tyto informace slouží, a odborníkům není jasné, jak tyto informace použít k určení dalších kroků v diagnostickém procesu.

První část této kapitoly se zabývá použitím nástrojů k identifikaci zvýšené pravděpodobnosti výskytu autismu. Druhý oddíl se zabývá rizikovými faktory autismu u dvou specifických skupin: obecné populace a dětí s identifikovanými souběžnými onemocněními. Zvažuje, zda jsou tyto rizikové faktory prakticky využitelné při rozhodování o tom, koho odeslat a zda přistoupit k posouzení. Poslední část se zabývá informacemi z jiných zdrojů, jako jsou školy a další zainteresované subjekty, které mohou pomoci při rozhodování, zda přistoupit k posouzení specifického autismu, a obsahuje doporučení, kdy přistoupit k diagnostickému posouzení specifického autismu.

#### Klinická otázka 2

**Jaké nástroje pro stanovení rizika PAS jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky u dítěte/dospívajícího, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti/dospívající, u nichž bylo zjištěno podezření na PAS; mající symptomy naznačující přítomnost PAS a/nebo neuspěli v hodnocení v nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo patří do vysoce rizikové skupiny (např. syndrom fragilního X, sourozenec s PAS)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Nástroje pro stanovení rizika PAS
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Diagnostika PAS podle kritérií DSM nebo MKN
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita pro předpověď pozdější diagnózy PAS

#### Doporučení č. 28

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
28. Pro získání informací o dítěti či adolescentovi lze využít screeningových nástrojů. Vždy však mějte na paměti, že tyto nástroje slouží pouze k orientačnímu zhodnocení možné přítomnosti symptomatiky PAS a získání základních strukturovaných informací o dítěti či adolescentovi. Pouze na základě screeningových metod nelze PAS jednoznačně potvrdit, ani vyvrátit. Mějte také na paměti, že:		DDP		DDP

<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitivní výsledek v nástrojích pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti PAS může podpořit rozhodnutí o odeslání do PDIS pro diagnostiku PAS, ale může mít i jiné příčiny než PAS.</li><li>• Negativní výsledek ve screeningových nástrojích či nástrojích pro diagnostiku PAS jednoznačně nevylučuje PAS. Vždy je za potřebí kombinovat více metod k získání uceleného obrazu o dítěti.</li></ul>		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Do přehledu bylo zahrnuto celkem devět studií. Tyto studie byly provedeny v Austrálii,<sup>52,53</sup> Kanadě,<sup>54,55</sup> Švédsku,<sup>56,57</sup> Velké Británii<sup>58</sup> a USA.<sup>59,60</sup> Pět studií zahrnovalo děti předškolního věku<sup>53–55,59,60</sup> a jedna děti ve věku žáků základní školy.<sup>59</sup> Žádná studie nezahrnovala pouze děti středoškolského věku. Tři studie zahrnovaly děti smíšeného předškolního a základního školního věku<sup>52,56,58</sup> a dvě zahrnovaly všechny věkové skupiny.<sup>57,59</sup> Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie.

V jedné studii<sup>53</sup> bylo uvedeno mentální postižení a v jedné studii<sup>59</sup> průměrné skóre inteligenčního kvocientu (IQ). Tři studie uváděly podíl dětí s mentálním postižením, nikoli však samostatné údaje o výsledcích. Ve zbývajících studiích nebyly intelektové schopnosti uváděny.

Pět studií zkoumalo „Social Communication Questionnaire“ (SCQ),<sup>52,54,55,59,60</sup> dvě „Modified Checklist for Autism in Toddlers“ (M-CHAT),<sup>54,60</sup> dvě „Autism Behavior Checklist“ (ABC),<sup>57,58</sup> jedna studie zkoumala „Developmental Behaviour Checklist – Early Screen“ (DBC-ES)<sup>53</sup> a rovněž jedna studie zkoumala „Autism Spectrum Screening Questionnaire“ (ASSQ).<sup>56</sup>

### Tabulky důkazů

Přesnost jednotlivých nástrojů pro predikci diagnózy poruchy autistického spektra je uvedena v tabulce E3.1 (Příloha E3). Důkazy jsou nejprve uvedeny pro děti všech věkových skupin dohromady a poté podle věkových skupin a podle mentálního postižení zvlášť. Hodnocení kvality neuvádí omezení, nekonzistenci nebo nepřímou jednotlivých důkazů, protože se ve všech případech jedná o nekontrolované observační studie.

### Závěry z důkazů

#### Senzitivita a specifita nástrojů pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti PAS

Kritéria pro zařazení do tohoto přehledu splňovaly pouze studie zkoumající následující nástroje: SCQ, M-CHAT, ABC, ASSQ a DBC-ES. Nebyly zjištěny žádné důkazy pro jiné nástroje, které by identifikovaly zvýšenou pravděpodobnost výskytu nástrojů PAS, jako např:

- Autismus – tiky, ADHD a další koexistující stavy (ATAC)
- Screening kojenců a dětí s autismem (BISCUIT)
- Stručné sociální a emoční hodnocení kojenců a batolat (BITSEA)
- Test Aspergerova syndromu v dětství (CAST)

- Kontrolní seznam komunikace s dětmi (CCC)
- Kontrolní seznam vývoje komunikace a jazyka kojenců a batolat (CHECKLIST)
- Inventář dětských symptomů – 4 (CSI-4)
- Inventář raného dětství – 4 (ECI-4)
- Dotazník ESAT (Early Screening of Autistic Traits)
- Škála rané sociální komunikace (ESCS)
- Gilliamova škála Aspergerovy poruchy (GADS)
- Kontrolní seznam pro kojence a batolata (ITC)
- Krugův index Aspergerovy poruchy (KADI)
- MacArthurův inventář komunikačního vývoje (MCDI)
- Dotazník rodičovských obav (PCQ)
- Škála pervazivní vývojové poruchy u mentálně retardovaných osob (PDD-MRS)
- Škála hodnocení pervazivních vývojových poruch (PDDRS)
- Screeningový test pervazivních vývojových poruch (PDDST)
- Škála opakovaného chování (RBS)
- Screening pro sociální intervenci (SSI)
- Dotazník silných stránek a obtíží (SDQ)
- Škála sociální citlivosti (SRS)
- Screeningový nástroj pro autismus u dvouletých dětí (STAT)
- Nástroj pro kontrolu s autismem a jinými vývojovými poruchami (YACHT-18).

### Všechny studie

Žádný nástroj nesplnil předem definované přijatelné úrovně prediktivní přesnosti (viz kapitola „Metodické přístupy k jednotlivým kapitolám“). Důkazy měly velmi nízkou kvalitu.

### Předškolní děti (do 5 let)

Žádný ze zkoumaných nástrojů pro tuto věkovou skupinu nesplňoval předem definované úrovně diagnostické přesnosti. Kvalita důkazů byla velmi nízká.

### Děti na základní škole (6–11 let)

Žádný ze zkoumaných nástrojů pro tuto věkovou skupinu nesplňoval předem definované úrovně diagnostické přesnosti. Kvalita důkazů byla velmi nízká.

### Středoškoláci (12–19 let)

U této věkové skupiny nebyly nalezeny žádné studie týkající se příznaků a symptomů.

### Děti s mentálním postižením

Žádný ze zkoumaných nástrojů pro tuto věkovou skupinu nesplňoval předem definované úrovně diagnostické přesnosti. Kvalita důkazů byla velmi nízká.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

V celém klinickém doporučeném postupu byla dohodnuta stejná prahová hodnota pro prediktivní přesnost nástrojů pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti výskytu autismu (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“). Tato hranice činila 80 % pro senzitivitu a specificitu s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 70 %.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Přesné nástroje mohou v zásadě zlepšit včasné rozpoznání dětí, které vyžadují další posouzení. Mohou také zvýšit důvěru odborníků, kteří dítě doporučují, a poskytnout rodičům a pečovatelům ujištění, že doporučení je, nebo není nutné.

Používání nástrojů pro rozpoznávání autismu by však mohlo nevhodně snižovat důvěru odborníků při posuzování. To by teoreticky mohlo při nesprávném použití zvýšit počet zbytečných doporučení a diagnostických posouzení.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že tyto nástroje nejsou nezbytné, ale mohou být užitečné při strukturovaném shromažďování informací o příznacích a symptomech. Pozitivní výsledek nástroje pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti autismu může podpořit rozhodnutí, ale pro určení, zda přistoupit k posouzení specifickému pro autismus, jsou důležité i další faktory (viz „Odůvodnění doporučení“ vztahující se k klinické otázce 3 a 4).

Žádný z nástrojů nesplňoval předem stanovenou úroveň přesnosti, kterou skupina tvůrců zdrojového KDP určila pro identifikaci dětí s autismem.

### Ekonomická efektivita

Nebyly zjištěny žádné důkazy, které by zvažovaly náklady a přínosy používání těchto nástrojů na podporu rozhodování.

Nástroje pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti PAS mohou zvýšit časovou náročnost pro každé dítě (včetně času na interpretaci a sdělení výsledků těchto nástrojů), nebo snížit množství času tím, že se zaměří na strukturovanou diskusi o příznacích a symptomech. Na druhou stranu takto získané užitečné informace mohou snížit počet zbytečných odeslání k dalšímu posouzení, které patří k nejvyšším výdajům spojených s diagnostikou PAS.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že nástroje specifické pro autismus nejsou nezbytné, ale mohou být užitečné při shromažďování informací o příznacích a symptomech. Pozitivní výsledek nástroje může podpořit rozhodnutí o odeslání, ale při rozhodování o tom, zda přistoupit k diagnostickému posouzení autismu, by byly velmi důležité i jiné faktory než použití některého z těchto nástrojů.

Používání těchto nástrojů vyžaduje školení a zkušenosti. Dosažení této úrovně kompetencí vyžaduje zdroje, a to jak počáteční náklady na školení, tak čas na analýzu výsledků.

## Kvalita důkazů

Důkazy zvažovaly omezený počet nástrojů, které se v současné době používají ve zdravotnickém systému. V rámci přezkumu bylo identifikováno pět studií pro SCQ, dvě studie pro M-CHAT a pouze po jedné studii pro ostatní nástroje. Studie byly považovány za velmi nízké kvality a žádná z nich neodpovídala předdefinované úrovni přesnosti. Byla provedena analýza podskupin a žádný z nástrojů nebyl dostatečně přesný v žádné z předem definovaných věkových skupin.

## Další fakta hodná zřetele

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že nástroje pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti autismu mohou pomoci strukturovaně identifikovat příznaky a symptomy autismu, což může být užitečné. Na výsledky z těchto nástrojů by se však nemělo spoléhat. Pokud je takový nástroj použit ke shromáždění informací, nemělo by se při rozhodování o předání dítěte spoléhat na výsledky souvisejícího skóre, protože nejsou dostatečně přesné. Pokud byl nástroj jakýmkoli způsobem použit, měly by být informace, včetně skóre vyplývajícího z odpovědí, přiloženy ke každému postoupení jako doplňující informace pro členy PDIS.

## Klinická otázka 3

**Jaké informace o dítěti, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS, a o jeho rodině zvyšují pravděpodobnost výskytu PAS a jsou užitečné posuzování potřeby diagnostiky?**

- a) Rizikové faktory
- b) Poruchy se zvýšeným rizikem PAS

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	a) Děti a dospívající diagnostikovaní s PAS
		b) Děti nebo dospívající trpící jedním z následujících souběžných onemocnění: mentální postižení, syndrom fragilního X, tuberózní skleróza, novorozenecká encefalopatie/epileptická encefalopatie (vč. dětských křečí), mozková obrna, Downův syndrom, Duchennova svalová dystrofie, neurofibromatóza, fetální alkoholový syndrom
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	a) Faktory související s rodiči nebo obecně rodinné faktory, perinatální nebo neonatální faktory, faktory související s těhotenstvím, faktory prostředí
		b) NA
<b>C</b>	KOMPARACE	a) Přiřazené kontroly nebo kontroly z populace bez PAS
		b) NA
<b>O</b>	VÝSTUPY	a) Poměr šancí (OR), nebo relativní riziko (RR) po úpravě možných matoucích proměnných
		b) Prevalence PAS diagnostikovaných dle DSM-IV nebo MKN-10

## Doporučení č. 20 a 23

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
20. Pokud máte obavy z přítomnosti PAS u dítěte a dospívajícího na základě referovaných nebo pozorovaných symptomů, zvažte, zda děti odešlete ke specialistovi v rámci PDIS (viz tabulky C1–C3, Příloha C). Vezměte v úvahu:	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• závažnost, intenzitu a délku trvání symptomů,</li> <li>• do jaké míry jsou symptomy možné PAS přítomny v různých kontextech (např. doma a ve škole),</li> <li>• dopad symptomů možné PAS na dítě samotné či na jeho rodinu,</li> <li>• úroveň obav rodičů nebo pečovatелů, případně obav dítěte nebo adolescenta,</li> <li>• faktory spojené se zvýšenou prevalencí PAS (viz tabulka 9. v kapitole 3),</li> <li>• pravděpodobnost alternativní diagnózy.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 2 „Včasný záchyt“, kde jsou doprovodné texty pro tabulky C1–C3.)</i></p>		
<p>23. Při odesílání dětí do PDIS uveďte ve zprávě nebo doporučujícím dopise také následující informace, pokud jsou k dispozici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prenatální a perinatální anamnéza,</li> <li>• psychomotorický vývoj,</li> <li>• faktory spojené se zvýšeným prevalencí PAS (viz tab. 9 v kapitole 3),</li> <li>• anamnéza a vyšetření,</li> <li>• informace z předchozích hodnocení.</li> </ul> <p><i>(Toto doporučení se nachází rovněž v kapitole č. 2 „Včasný záchyt“, kde jsou doprovodné texty k doporučení.)</i></p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

#### Rizikové faktory

Důkazy byly přezkoumány ve dvou částech. První přehled identifikoval rizikové faktory autismu nebo poruchy autistického spektra v obecné populaci. Druhý přehled hledal důkazy o výskytu poruchy autistického spektra nebo autismu u dítěte nebo dospívajícího s některou z osmi poruch, které jsou podle skupiny tvůrců zdrojového KDP spojeny se zvýšeným výskytem poruchy autistického spektra.

Byla provedena analýza podskupin podle poruch autistického spektra a autismu, protože se očekávalo, že některé koexistující stavy budou silněji spojeny s autismem než s poruchami autistického spektra.

Do přehledu bylo zahrnuto osmnáct studií. Všechny byly kontrolované observační studie a byly provedeny v Austrálii,<sup>61–63</sup> Dánsku,<sup>64–67</sup> Švédsku<sup>68,69</sup> a USA.<sup>70–78</sup>

Dvě studie zahrnovaly děti předškolního věku,<sup>63,76</sup> jedna děti ve věku základní školy<sup>73</sup> a jedna děti ve věku střední školy.<sup>75</sup> Deset studií zahrnovalo děti smíšeného předškolního a školního věku<sup>65–72,74,78</sup> a dvě studie zahrnovaly všechny věkové skupiny.<sup>61,77</sup> Dvě studie zahrnovaly dospělé: věkové rozmezí jedné studie<sup>64</sup> bylo 1–24 let s průměrem 7,7 let; zatímco věkové rozmezí druhé studie<sup>62</sup> bylo 5–20 let, přičemž průměrný věk nebyl znám.

Pouze tři studie<sup>70,73,76</sup> uváděly podíl dětí s mentálním postižením, ale nebyly poskytnuty žádné samostatné údaje o výsledcích pro každou úroveň inteligenčního kvocientu (IQ). Ve zbývajících studiích nebyly intelektové schopnosti uváděny.

## Poruchy se zvýšeným rizikem PAS

Skupina tvůrců zdrojového KDP vybrala následující stavy, o kterých se domnívala, že se u nich v klinické praxi výskyt poruch autistického spektra objevuje častěji než obvykle, a tyto stavy byly zahrnuty do přezkumu:

- mentální postižení,
- syndrom fragilního X,
- tuberózní skleróza,
- novorozenecká encefalopatie / epileptická encefalopatie (včetně dětských křečí),
- dětská mozková obrna,
- Downův syndrom,
- svalová dystrofie,
- neurofibromatóza,
- fetální alkoholový syndrom.

Byla provedena analýza podskupin podle poruch autistického spektra a autismu, protože se očekávalo, že některé koexistující stavy budou silněji spojeny s autismem než s poruchami autistického spektra. Prevalence autismu u koexistujícího stavu je uvedena pouze v případech, že nejsou k dispozici údaje pro PAS.

Do přehledu bylo zahrnuto 28 studií. Pocházely z Austrálie,<sup>79</sup> Kanady,<sup>80,81</sup> Islandu,<sup>40–42</sup> Itálie,<sup>82</sup> Nizozemska,<sup>44,47</sup> Spojeného království,<sup>38,39,50,51,83,84</sup> USA,<sup>34,35,37,43,45,48,85–89</sup> Švédska<sup>49</sup> a Turecka.<sup>47</sup> Tři studie měly mnohonárodní vzorky. Všechny byly nekontrolované observační studie.

Tři studie zahrnovaly děti předškolního věku<sup>38,45,85</sup> a jedna děti ve věku základní školy.<sup>47</sup> Žádná studie nezahrnovala pouze děti středoškolského věku. Dvě studie zahrnovaly děti smíšeného předškolního a základního školního věku;<sup>35,87</sup> dvě studie zahrnovaly děti smíšeného základního a středního školního věku;<sup>79,80</sup> a sedm studií zahrnovalo všechny věkové skupiny.<sup>39,44,46,50,51,84,88</sup> Deset studií zahrnovalo dospělé (ve věku nad 19 let).<sup>34,36,40–43,48,49,86,90</sup> U zbývajících studií nebyl věk účastníků uveden.

## Tabulky důkazů

### Rizikové faktory

Tabulky E3.2 a E3.3 uvádějí důkazy o adjustovaném relativním riziku (RR) a poměru šancí (OR) pro rizikové faktory pro autismus a PAS zvláště (obě tabulky viz Příloha E3).

Důkazy pro autismus jsou uváděny odděleně od důkazů pro PAS, protože se očekávalo, že prediktivní hodnota rizikových faktorů bude pro každou kategorii jiná, takže by nebylo vhodné tyto údaje spojovat.

## Poruchy se zvýšeným rizikem PAS

Tabulka E3.4 uvádí prevalenci a neadjustovaná relativní rizika pro autismus a tabulka E3.5 uvádí stejné údaje pro děti s poruchou autistického spektra (obě tabulky viz Příloha E3).

## Závěry z důkazů

### Rizikové faktory

Důkazy nízké kvality prokázaly, že následující rizikové faktory pro autismus nebo poruchy autistického spektra jsou klinicky a statisticky významné (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“):

- sourozenecká anamnéza autismu,
- sourozenecká anamnéza jiné poruchy autistického spektra,
- psychóza podobná schizofrenii u rodičů v anamnéze,
- afektivní porucha u rodičů v anamnéze,
- další duševní poruchy a poruchy chování u rodičů v anamnéze,
- věk matky vyšší než 40 let,
- věk otce mezi 40 a 49 lety (PAS),
- věk otce vyšší než 40 let (autismus),
- porodní hmotnost nižší než 2500 g,
- nedonošenost do 35. týdne,
- přijetí na novorozeneckou jednotku intenzivní péče,
- přítomnost vrozených vad,
- výskyt vícečetných vrozených vad,
- mužské pohlaví,
- hrozící potrat v době kratší než 20 týdnů,
- bydliště v hlavním městě,
- bydliště na předměstí hlavního města.

### Stavy se zvýšeným rizikem PAS

Poruchy autistického spektra se častěji než v běžné populaci vyskytují u dětí s následujícími souběžnými onemocněními:

- Mentální postižení (prevalence poruch autistického spektra: 8–27,9 %)
- Syndrom fragilního X (prevalence poruch autistického spektra: 24–60 %)
- Tuberózní skleróza (prevalence PAS: 36–79 %)
- Novorozenecká encefalopatie/epileptická/encefalopatie/infantilní křeče (prevalence PAS: 4–14 %)
- Dětská mozková obrna (prevalence PAS: 15 %)
- Downův syndrom (prevalence PAS: 6–15 %)
- Svalová dystrofie (prevalence PAS: 3–37 %)
- Neurofibromatóza (prevalence PAS: 4–8 %)

Kvalita důkazů byla ve všech studiích velmi nízká.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

V souvislosti s potenciálními rizikovými faktory v obecné populaci a prevalencí souběžného onemocnění se skupina tvůrců zdrojového KDP shodla, že poměr šancí nebo relativní riziko vyšší než 1,25 znamená klinicky důležitou hranici.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Míra obav zdravotnického pracovníka ohledně dítěte/dospívajícího se známkami a příznaky autismu a potřeba specifického posouzení pro autismus se odvíjí od identifikace rizikových faktorů.

Nepředpokládá se, že by identifikace rizikových faktorů u dětí s příznaky a projevy autismu způsobila nějakou škodu.

Při prvním vyhledávání byly nalezeny důkazy o rizikových faktorech u všech dětí a dospívajících. Druhé vyhledávání hledalo důkazy o jiných stavech s vyšší prevalencí, které by měly vést zdravotnické pracovníky k tomu, aby u dítěte nebo dospívajícího považovali autismus za pravděpodobnější. Jedná se o stavy, které jsou v běžné populaci vzácné, ale mají silnou souvislost s autismem. Tyto informace jsou důležité pro podporu diagnostického posouzení, zejména v případech, kdy diagnóza není jednoznačná.

### Ekonomická efektivita

Nebyly zjištěny žádné ekonomické důkazy. Skupina tvůrců zdrojového KDP zastává názor, že identifikace rizikových faktorů a koexistujících stavů s vyšším výskytem autismu je pravděpodobně nákladově efektivní, vzhledem k času potřebnému k získání informací o rizikových faktorech a koexistujících stavech a hodnotě těchto informací při identifikaci dětí a dospívajících s autismem.

### Kvalita důkazů

Kvalita důkazů byla velmi nízká. Skupina tvůrců zdrojového KDP se necítila být schopna se na tyto důkazy spolehnout a vydat doporučení. Tam, kde se důkazy shodovaly s klinickými zkušenostmi členů skupiny tvůrců zdrojového KDP a kde byla identifikace konkrétních rizikových faktorů praktická, byly tyto faktory přidány do konečného seznamu.

### Další fakta hodná zřetele

Seznam rizikových faktorů identifikovaných v důkazech o obecné populaci byl skupinou tvůrců zdrojového KDP zúžen na seznam rizikových faktorů, které jsou dostatečně běžné nebo důležité, aby mohly být prakticky využity při klinickém rozhodování. Seznam koexistujících stavů byl rovněž vytvořen na základě odborného názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP. Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že faktory spojené s autismem a koexistujícími stavy s vyšší prevalencí autismu by měly být systematicky zvažovány jako součást diagnostického posouzení. Odborníci by měli zvýšit míru znepokojení, pokud jsou přítomny rizikové faktory spolu se znaky a příznaky naznačujícími autismus. Skupina tvůrců zdrojového KDP se však shodla na tom, že žádný rizikový faktor nebo koexistující stav sám o sobě nevyžaduje odeslání k diagnostickému posouzení specifickému pro autismus.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že existují dobré důkazy o tom, že poruchy duševního zdraví rodičů, konkrétně psychózy podobné schizofrenii a afektivní poruchy, jsou rizikovými faktory pro autismus. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že u dítěte/dospívajícího s rodičem s poruchou duševního zdraví může být autismus přehlédnut, protože se může předpokládat alternativní vysvětlení nepřizpůsobivého chování, například porucha attachmentu.

Roste klinické povědomí o dlouhodobých účincích na plod při užívání valproátu sodného matkou v těhotenství. Dlouhodobé účinky zahrnují opožděný vývoj a v některých případech autismus. Z těchto důvodů bylo užívání valproátu sodného v těhotenství zahrnuto jako faktor, který je třeba zvážit při odeírání anamnézy autismu.

Skupina tvůrců zdrojového KDP vzala na základě důkazů na vědomí souvislost mezi nedonošeností (méně než 35 týdnů) a autismem a zahrnula ji do tabulky rizikových faktorů.

Ačkoli je mužské pohlaví známým rizikovým faktorem, podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP je důležité si uvědomit, že autismus se vyskytuje i u dívek, a existují neoficiální důkazy o tom, že autismus může být u dívek s normálním rozsahem rozumových schopností nedostatečně rozpoznán.

Existuje důkaz o souvislosti mezi místem bydliště a zvýšenou mírou výskytu autismu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že to lze částečně vysvětlit blízkostí specializovaných diagnostických a léčebných center. Přestože skupina tvůrců zdrojového KDP identifikovala v důkazech také výskyt lupénky u matky, nepovažovala za klinicky pravděpodobné, že by lupénka matky byla užitečným rizikovým faktorem pro autismus. Proto byly místo bydliště a mateřská psoriáza z konečného seznamu rizikových faktorů vyloučeny.

Byly nalezeny důkazy o osmi stavech se zvýšenou prevalencí a souvisejícím rizikem autismu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že přítomnost některého z těchto stavů u dítěte nebo dospívajícího s příznaky a/nebo známkami naznačujícími autismus by měla být brána v úvahu a měla by posílit obavy z možného autismu.

Tento seznam stavů spojených s autismem není úplný: s autismem mohou být silně spojeny i další méně časté stavy, například genetické syndromy.

**Tabulka 9. Faktory asociované se zvýšenou prevalencí PAS**

Sourozenec s PAS
Vrozené vady spojené s malformací a/nebo dysfunkcí centrálního nervového systému včetně dětské mozkové obrny
Gestační věk nižší než 35 týdnů
Psychotické či afektivní onemocnění rodičů
Užívání valproátu sodného matkou v těhotenství
Porucha učení a intelektu
Porucha pozornosti s hyperaktivitou
Novorozenecká encefalopatie nebo epileptická encefalopatie, včetně dětských křečí
Chromozomální poruchy, jako je Downův syndrom
Genetické poruchy, jako je syndrom fragilního X
Svalová dystrofie
Neurofibromatóza
Tuberózní skleróza

## Klinická otázka 4

**Jaké informace z jiných zdrojů o dítěti, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS, jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky? (Např. informace o tom, jak dítě funguje v různých prostředích, jako je škola a domov; zprávy o sociální péči a informace z dalších zařízení.)**

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	NA
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	KOMPARACE	NA
<b>O</b>	VÝSTUPY	NA

## Doporučení č. 29–34

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
29. Když je dítě odesláno k diagnostice PAS v rámci PDIS, měl by alespoň jeden člen tohoto týmu zvážit, zda provést: <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostiku PAS a/nebo</li> <li>alternativní diagnostický postup.</li> </ul>	DDP		DDP	
30. Proveďte diagnostiku PAS, pokud u dítěte mladšího 3 let dojde k regresi v řeči nebo sociálních dovednostech.	DDP		DDP	
31. Děti odešlete k diagnostice PAS, jestliže: <ul style="list-style-type: none"> <li>je pozorován regres řeči u dětí starších 3 let;</li> <li>je pozorován regres motorických dovedností a motorického vývoje v jakémkoliv věku.</li> </ul>	DDP		DDP	
32. Po rozhodnutí o provedení diagnostického procesu PAS, se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně dítěte samotného: <ul style="list-style-type: none"> <li>si vyžádejte zprávu od předškolního zařízení nebo školy, pokud ještě nebyla k dispozici;</li> <li>shromážděte veškeré další informace o zdravotním stavu nebo poskytnuté sociální péči, včetně výsledků vyšetření sluchu a zraku.</li> </ul>	DDP		DDP	
33. Vyhněte se opakovanému shromažďování informací a posuzování díky efektivní komunikaci mezi odborníky a organizacemi.	DDP		DDP	
34. Začněte s procesem diagnostiky PAS nejpozději do 3 měsíců od odeslání dítěte.	DDP		DDP	

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Očekávalo se, že nebudou k dispozici žádné studie, protože žádný empirický výzkum se nemůže zabývat tímto typem otázky: klinické studie, observační studie a kvalitativní studie by nebyly užitečné, protože shromažďování informací z jiných zdrojů nelze jednoznačně spojit s výsledkem specifickým pro poruchu autistického spektra. Proto se skupina tvůrců zdrojového KDP rozhodla použít k zodpovězení této otázky metodiku konsenzu. Pro tuto otázku nebyly hodnoceny žádné důkazy.

## Tabulky důkazů

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

## Závěry z důkazů

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Byla provedena nesystematická rešerše literatury, nicméně skupina tvůrců zdrojového KDP nepředpokládala, že by existovaly nějaké publikované důkazy, které by se touto otázkou zabývaly. Proto nebyly pro tuto otázku definovány konkrétní výsledky.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Vzhledem k nedostatku důkazů skupina tvůrců zdrojového KDP diskutovala o účelu a hodnotě získávání dalších informací po odeslání do PDIS.

Vzhledem k tomu, že autismus může ovlivnit fungování dítěte nebo dospívajícího v různých prostředích, bylo důležité mít k dispozici odpovídající informace z různých kontextů. Poruchy jiné než autismus se mohou projevovat podobnými příznaky a symptomy, takže dostupnost takových informací v této fázi je užitečná jak při určování, kdo by měl přistoupit k diagnostickému posouzení specifickému pro autismus, tak jako příspěvek k tomuto diagnostickému posouzení. Informace by bylo užitečné získat z předškolních a školních zařízení a od dalších odborníků, zejména proto, že již mohlo být provedeno posouzení, například logopedické, sluchové nebo pedagogické.

Skupina tvůrců zdrojového KDP při shromažďování informací nezjistila, že by dítěti nebo rodině vznikla újma. Ve spojení s dalšími informacemi může zvýšit podíl dětí, které jsou vhodně odeslány k posouzení, a zkrátit čekací dobu u těch, které to nejvíce potřebují.

### Ekonomická efektivita

Skupina tvůrců zdrojového KDP zvažila, zda shromažďování informací bude pro zdravotnický systém pravděpodobně představovat čisté náklady, nebo úspory. Nebyly zjištěny žádné důkazy, i když bylo uznáno, že získávání informací spotřebovává odborný a administrativní čas. Podle klinických zkušeností skupiny tvůrců zdrojového KDP je shromažďování informací často špatně řízeno, jeho koordinace trvá příliš dlouho a prodlužuje čekací doby. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že koordinovaný systém sběru informací a zpráv od všech subjektů, které byly v nedávné době v kontaktu s dítětem/dospívajícím a jeho rodinou nebo pečovatelem, by urychlil rozhodování, zkrátit čekací doby a zamezil zbytečným doporučením, a proto by pravděpodobně vedl k nákladově efektivnímu zlepšení.

Členové skupiny tvůrců zdrojového KDP si byli vědomi dobré praxe v celé zemi, kde již koordinace probíhá a kde odborníci mají k dispozici příslušné informace v okamžiku, kdy se rozhodují o nejlepší postup pro dítě/dospívajícího. Koordinovaný přístup ke shromažďování informací by měl být nedílnou

součástí rozpoznávání, odesílání a diagnostiky autismu v jakékoli oblasti zdravotnického systému, ať už je její konfigurace jakákoli.

### **Kvalita důkazů**

Pro tuto otázku nebyly nalezeny žádné důkazy a nebyl nalezen žádný důkaz o nejlepší způsobu sběru informací ze škol, ačkoli si je skupina tvůrců zdrojového KDP vědoma, že různé služby používají ke sběru informací různé polostrukturované nástroje.

### **Další fakta hodná zřetele**

Po obdržení doporučení je třeba rozhodnout, zda bude provedeno diagnostické posouzení specifické pro autismus, nebo zda je třeba provést jiný typ posouzení. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že rozhodnutí by mělo být učiněno v rámci PDIS buď na schůzce o doporučení, nebo členem PDIS, a to v závislosti na klinické prezentaci a potřebě multidisciplinárního posouzení. (Popis role PDIS viz oddíl Důkazy k doporučením v kapitole 4 „Proces diagnostiky“).

Při rozhodování o tom, zda přistoupit k posouzení specifického autismu, se postupuje podle stejných kritérií jako při rozhodování o předání PDIS: přezkoumání příznaků a symptomů, jejich závažnosti, rozšířenosti, dopadu a souvislosti. Příznaky a symptomy autismu s regresí jazykových nebo sociálních dovedností u dítěte mladšího 3 let jsou silně spojeny s diagnózou autismu, pokud neexistují jiné klinické příznaky naznačující alternativní zdravotní poruchu, která může vyžadovat jiný způsob posouzení. U dítěte staršího 3 let s regresí jazykových a sociálních dovedností by měl být v první řadě vyžádán lékařský posudek. Následně může být podle potřeby postoupeno do PDIS.

Jakmile bylo rozhodnuto o diagnostickém posouzení autismu, mělo by být provedeno bezodkladně a mělo by být zahájeno do 3 měsíců od prvního odeslání do PDIS. Současně by měly být získány výsledky předchozích vyšetření, včetně výsledků vyšetření zraku a sluchu. Po souhlasu rodiče/pečovatele by měla být vyžádána také zpráva ze školy či mateřské školy nebo zpráva od domácího pedagoga, protože přispívá k důležitým informacím pro diagnostické posouzení a profilování potřeb. Pokud jsou k dispozici, mohou být užitečné videozáznamy z domova nebo ze školy.

Účinný proces shromažďování a přezkoumávání těchto informací je důležitý, aby se zabránilo prodávám a opakovanému vyžadování informací v různých fázích procesu řešení autismu.

Pokud nejsou k dispozici dostatečné informace pro rozhodnutí o diagnostickém vyšetření specifického autismu, mohou být pro objasnění pravděpodobného problému a potřeby dalších vyšetření užitečné další informace, například výsledky předchozích vyšetření a/nebo zprávy ze školy či mateřské školy, nebo úvodní osobní vyšetření s příslušným odborníkem.

Při shromažďování informací z jiných zdrojů mimo zdravotnickou službu by měl být vyžádán souhlas rodičů nebo pečovatelů, případně souhlas dítěte nebo dospívajícího, aby se zvýšila podpora rodičů/pečovatelů a transparentnost procesu.

PDIS by neměla otálet se zavedením vhodné podpory a zároveň shromažďovat další informace, pokud je to na základě informací, které mají členové PDIS již k dispozici, považováno za nezbytné. Podpora by měla vycházet z potřeb dítěte nebo dospívajícího, jakmile jsou známy, a nikoli z konečné diagnózy.

## 4. Proces diagnostiky

Účelem diagnostického posouzení je zjistit, zda vývojové a behaviorální problémy dítěte nebo dospívajícího lze přičíst autismu nebo jiné diagnóze. Jeho účelem je také poskytnout profil silných stránek, poruch dovedností a potřeb dítěte nebo dospívajícího. Takový profil může být podkladem pro budoucí plán řízení založený na potřebách.

Tato kapitola se zabývá všemi aspekty diagnostického hodnocení specifického pro autismus. Poskytuje doporučení týkající se základních prvků posouzení, včetně PDIS, informací, které by měly být shromážděny pro vytvoření profilu dítěte nebo dospívajícího, a všech specifických posouzení, včetně fyzikálního vyšetření.

První části se zabývají důkazy, které se týkají diagnostických nástrojů specifických pro autismus, a informacemi potřebnými k interpretaci výsledků těchto nástrojů. Kapitola se zabývá přesností diagnostických nástrojů ve srovnání s Mezinárodní statistickou klasifikací nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10) a Diagnostickým a statistickým manuálem duševních poruch DSM-IV-TR čtvrté vydání, dále se zabývá přesností dalších hodnoticích nástrojů, které napomáhají interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus, shodou mezi jednotlivými nástroji, shodou mezi jediným klinikem a panelem kliniků v diagnostice poruch autistického spektra (PAS) nebo autismu podle kritérií DSM-IV-TR a stabilitou kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR.

Další části kapitoly se zabývají tím, jak by měla být diagnóza sdělena. Účelem této části je na základě dostupných důkazů specifických pro autismus předložit doporučení, jak nejlépe sdělit diagnózu autismu dětem, dospívajícím, rodičům a pečovatелům.

Poslední část kapitoly se zabývá opatřeními, která by měla být přijata v případě přetrvávající diagnostické nejistoty a v případě, kdy jsou třeba další vyšetření. U některých dětí a dospívajících povede dokončení diagnostického posouzení k závěru, že nemají autismus. Tyto děti a dospívající budou však téměř vždy vyžadovat další posouzení a vedení. To však přesahuje rámec tohoto doporučeného postupu.

### Klinická otázka 5

**Jaké by měly být části diagnostického procesu? Kdy by měly být provedeny, u kterých podskupin a v jakém pořadí? Jak by měly být informace integrovány ke stanovení diagnózy?**

- Jaká je přesnost diagnostických nástrojů specifických pro PAS?**
- Jaká je shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy PAS?**
- Jaké další hodnoticí nástroje pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus a hodnoticích škál?**
- Je diagnostické vyšetření přesnější a spolehlivější, pokud je provedeno panelem kliniků, nebo jediným lékařem?**
- Jaká je neměnnost diagnózy PAS dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti, které byly identifikovány jako rizikové: mající symptomy naznačující PAS a/nebo neuspěly v hodnocení nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo jsou vysoce rizikovou skupinou (syndrom fragilního X, sourozenec s PAS)
		b) NA

		c) Děti, u nichž byly identifikovány symptomy naznačující PAS a/nebo neuspěly v hodnocení nástrojem (např. M-CHAT) a/nebo jsou vysoce rizikovou skupinou (syndrom fragilního X, sourozenec s poruchou autistického spektra atd.)
		d) Děti/dospívající do 19 let odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, nebo děti/dospívající, kterým byla stanovena diagnóza PAS, u nichž byla posuzována shoda mezi diagnostickými metodami
		e) Děti předškolního věku s diagnózou PAS, nebo jiné poruchy než poruchy autistického spektra podle DSM-IV nebo MKN-10
I	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	a) „Autism Diagnostic Interview – (Revised)“ (ADI/ADI-R); „Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview“ (3di); „Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders“ (DISCO); „Autism Diagnostic Observation Schedule“ (ADOS); „Gilliam Autism Rating Scale“ (GARS); kombinace výše uvedených metod
		b) NA
		c) Hodnoticí nástroje: hodnocení intelektuálních schopností, WISC, nebo hodnocení receptivní a expresivní řeči, která pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus a hodnotících škál (např. ADI-R, 3di, DISCO, ADOS, GARS)
		d) Vyšetření jediným lékařem
		e) NA
C	KOMPARACE	a) DSM nebo MKN diagnóza PAS
		b) NA
		c) DSM-IV nebo MKN-10 diagnóza PAS
		d) Vyšetření diagnostický tým
		e) NA
O	VÝSTUPY	a) Senzitivita a specifita jednotlivých diagnostických nástrojů nebo jejich kombinací
		b) NA
		c) Přesnost, spokojenost pacienta/rodiče
		d) Shoda jediného lékaře a diagnostického týmu
		e) Podíl dětí, kterým byla při pozdějším diagnostickém vyšetření ponechána původní diagnóza

#### Doporučení č. 4–7; 35–44

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4. Primární diagnostická a intervenční síť (PDIS) by měla mít kvalifikaci a kompetence k tomu, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>provedla diagnostické posouzení PAS,</li> <li>komunikovala s dětmi a dospívajícími s PAS nebo podezřením na PAS, a také s jejich rodiči a pečovateli a citlivě jim sdělila diagnózu.</li> </ul>	DDP		DDP	
5. Členové PDIS by dále měli být kompetentní k: <ul style="list-style-type: none"> <li>možnosti poradit dalším odborníkům, zda mají děti a dospívající odeslat k diagnostice PAS,</li> </ul>	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozhodnutí o potřebě diagnostiky u osob, které byly odeslány, nebo o potřebě odeslání k jiné službě,</li> <li>• řízení diagnostického procesu a vykonání diagnostického posouzení PAS,</li> <li>• sdělení výsledků diagnostiky PAS rodičům a pečovatelům, případně i dětem samotným,</li> <li>• se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte sdílení informací z diagnostického vyšetření PAS přímo s příslušnými službami, například prostřednictvím návštěvy člena týmu ve škole,</li> <li>• nabízení informací o vhodných službách a podpoře dětem, rodičům a pečovatelům.</li> </ul>		
<p>6. PDIS by měla mít kvalifikaci (nebo přístup k odborníkům, kteří tuto kvalifikaci mají) potřebnou k provedení diagnostiky PAS u dětí se zvláštními potřebami, včetně:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• přidružených onemocnění, jako jsou těžká zraková a sluchová postižení, poruchy motoriky včetně dětské mozkové obrny, těžké poruchy učení a intelektu, komplexní poruchy řeči nebo komplexní duševní poruchy,</li> <li>• dětí v náhradní výchovné péči.</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>7. Pokud jsou dospívající odesláni k diagnostice PAS v době přechodu do péče pro dospělé, měla by PDIS zvážit provedení této diagnostiky společně s relevantní sítí pro dospělé osoby s PAS, a to bez ohledu na intelektové schopnosti mladého člověka.</p>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>
<p>35. Každé diagnostické vyšetření PAS by mělo zahrnovat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podrobné otázky týkající se obav a pozorování rodičů, pečovatelů či případně dítěte či dospívajícího samotného;</li> <li>• podrobné otázky týkající se zkušeností a behaviorálního projevu dítěte či dospívajícího v různých relevantních kontextech (doma, v procesu vzdělávání, v rámci sociální péče);</li> <li>• podrobnou anamnézu týkající se vývoje dítěte a vývoje rysů a projevů chování odpovídající kritériím MKN-10. Zvažte užití specifických diagnostických nástrojů, které slouží ke strukturovanému shromáždění těchto informací;</li> <li>• vyšetření a zhodnocení sociálních a komunikačních dovedností se zaměřením na projevy odpovídající diagnostickým kritériím MKN-10 nebo DSM-V (skrze interakce s dítětem, klinické pozorování, případně za využití specifických diagnostických metod určených pro diagnostiku PAS či psychologickou diagnostiku);</li> <li>• zdravotní anamnézu, včetně prenatalní a perinatální anamnézy, rodinnou anamnézu, dřívější a současný zdravotní stav;</li> <li>• somatické vyšetření;</li> <li>• rozvahu o diferenciální diagnostice (viz doporučení 57);</li> <li>• systematické zhodnocení specifických stavů či onemocnění, která se mohou vyskytovat jako komorbidní s PAS (viz doporučení 58);</li> <li>• vypracování profilu dítěte či dospívajícího, který zahrnuje: jeho silné stránky, dovednosti, oslabení, postižení a potřeby, tak, aby mohly být tyto informace využity pro tvorbu</li> </ul>	<b>DDP</b>	<b>DDP</b>

<p>intervenčního plánu založeného na specifických potřebách dítěte či dospívajícího, s ohledem na jeho rodinné a vzdělávací zázemí;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sdělení výsledků diagnostického procesu rodičům, pečovatelům, případně dítěti či dospívajícímu samotnému.</li> </ul>		
<p>36. Proveďte celkové lékařské vyšetření a zaměřte se zejména na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kožní léze u neurofibromatózy nebo tuberózní sklerózy,</li> <li>• známky poranění, například v důsledku sebepoškození či zanedbávání,</li> <li>• vrozené vady a dysmorfické znaky, vč. makrocefalie a mikrocefalie.</li> </ul>	DDP	DDP
<p>37. Zvažte užití dalších doplňujících vyšetření a zhodnocení dovedností, zkušeností a behaviorálního projevu dítěte či dospívajícího v dalších partiálních oblastech vhodných pro sestavení jeho podrobného profilu, například:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intelektový a kognitivní vývoj,</li> <li>• specifické poruchy učení,</li> <li>• řečové, jazykové a komunikační dovednosti,</li> <li>• jemná a hrubá motorika,</li> <li>• adaptabilita, adaptivní chování,</li> <li>• sebeobsluha,</li> <li>• emocionalita a emoční regulace (vč. „self-esteem“),</li> <li>• fyzické zdraví a prospívání,</li> <li>• senzitivita pro smyslové podněty,</li> <li>• chování, které může ovlivnit běžné denní fungování a zapojení dítěte do společnosti,</li> <li>• dovednosti v oblasti socializace.</li> </ul>	DDP	DDP
<p>38a. V průběhu procesu diagnostiky PAS užívejte spolu s klinickým úsudkem informace získané ze všech zdrojů.</p>	DDP	DDP
<p>38b. Diagnózu založte na diagnostických kritériích MKN-10.</p>	⊕⊕⊕⊕	„Use“ ⊕⊕⊕⊕ ↑↑
<p>39. Nespolehejte se pouze na specifické diagnostické nástroje.</p>	⊕⊕⊕⊕	„Do not rely on“ ⊕⊕⊕⊕ ↓↓
<p>40. Mějte na paměti, že u některých dětí či dospívajících mohou být závěry ohledně diagnózy PAS i nadále nejisté. Zejména u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dětí mladších než 24 měsíců,</li> <li>• dětí, jejichž vývojová úroveň odpovídá věku mladšímu než 18,</li> <li>• adolescentů,</li> <li>• děti se souběžnou duševní poruchou nebo poruchou chování (např. ADHD, porucha chování, možná reaktivní porucha příchyllosti).</li> </ul>	DDP	DDP
<p>41. Mějte na paměti, že u některých dětí či dospívajících mohou být přítomny některé projevy PAS, třebaže ve výsledku nebudou naplněna diagnostická kritéria PAS. Na základě jejich profilu zvažte doporučení příslušných služeb.</p>	DDP	DDP
<p>42. Pokud je z výsledku diagnostického procesu zřejmé, že dítě PAS netrpí, zvažte na základě jeho profilu doporučení příslušných služeb.</p>	DDP	DDP
<p>43. Mějte na paměti, že u dětí či dospívajících s komunikačními obtížemi může být obtížné rozpoznat funkční problémy s duševním zdravím.</p>	DDP	DDP
<p>44. Během diagnostického posouzení PAS zvažte případné riziko poškození dítěte či dospívajícího a přijměte příslušná opatření.</p>	DDP	DDP

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

#### Přesnost diagnostických nástrojů

Do přehledu bylo zahrnuto jedenáct studií. ADI/ADI-R byl zkoumán v deseti studiích,<sup>34,59,91–98</sup> ADOS v devíti studiích,<sup>34,59,91,92,94–98</sup> 3di v jedné studii<sup>99</sup> a GARS v jedné studii.<sup>95</sup> Jedna studie zkoumala kombinaci ADI/ADI-R a ADOS.<sup>59</sup> Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie. Žádná studie zkoumající DISCO nespĺňovala předem definovaná kritéria pro zařazení. Studie byly provedeny v Austrálii,<sup>92</sup> Řecku,<sup>96</sup> Nizozemsku,<sup>91</sup> Velké Británii<sup>99</sup> a USA.<sup>34,59,93–95,97,98</sup>

Jedna studie uváděla mentální postižení.<sup>92</sup> Tři studie uváděly průměrné skóre IQ, ale podíl dětí s mentálním postižením nebyl uveden.<sup>59,92,96</sup> Bylo možné provést pouze jednu analýzu podskupin podle věkových skupin pro předškolní děti (do 5 let). Údaje pro děti školního věku (5–11 let) a dospívající (nad 12 let) nebyly k dispozici.

#### Shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy

Po přezkoumání důkazů o přesnosti diagnostických nástrojů bylo zřejmé, že kvalita studií je velmi nízká. Z tohoto důvodu nebyly důkazy porovnávající shodu mezi nástroji hodnoceny.

#### Další nástroje, které pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus

Nebyly nalezeny žádné důkazy o účinnosti konkrétních nástrojů, které by napomáhaly diagnostice spolu s jiným nástrojem specifickým pro poruchy autistického spektra.

#### Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy

Shoda mezi diagnózami stanovenými jednotlivým lékařem a diagnostickým týmem se uvádí jako skóre Kappa. Skóre Kappa lze interpretovat podle tabulky 10.<sup>17</sup>

Tabulka 10. Interpretace skóre Kappa

Skóre Kappa	Úroveň shody
< 0 %	Žádná
0–20 %	Špatná
24–40 %	Mírná
41–60 %	Malá
61–80 %	Střední
81–100 %	Značná, skoro perfektní

Do přehledu byla zahrnuta pouze jedna studie provedená v Kanadě.<sup>100</sup> Jednalo se o nekontrolovanou observační studii o nízké kvalitě. Vzorek studie zahrnoval směs věkových skupin od předškolních dětí po dospělé.

#### Neměnnost diagnózy dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase

Studie byly rozděleny do skupin podle věku při první diagnóze: 24 měsíců nebo méně, 25–36 měsíců, 37–48 měsíců a 49–60 měsíců. Tyto podskupiny byly stanoveny, protože použití jediné kategorie

předškolních dětí (děti do 5 let) by neposkytlo spolehlivé důkazy o stabilitě diagnostiky. Údaje, pokud jsou k dispozici, jsou uváděny pro diagnózu autismu, diagnózu poruchy autistického spektra a pro jiné diagnózy než jsou poruchy spektra, protože to jsou tři možnosti pro děti hodnocené pro poruchy autistického spektra.

Do přehledu bylo zahrnuto třináct studií. Tyto studie byly provedeny v Kanadě,<sup>101</sup> Nizozemsku,<sup>102</sup> Velké Británii<sup>103–105</sup> a USA.<sup>93,94,106,107,107–110</sup> Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie velmi nízké kvality.

Ve čtyřech studiích byla první diagnóza stanovena dětem ve věku 24 měsíců nebo méně,<sup>103,104,106,110</sup> a v devíti studiích ve věku 25–36 měsíců.<sup>93,94,101,102,105,107–109,111</sup> Žádná studie nezkoumala stanovení diagnózy ve 37–48 měsících ani ve 49–60 měsících. DSM-IV-TR byl použit v devíti studiích<sup>94,101,102,106–111</sup> ke zkoumání stability, zatímco MKN-10 byla zkoumána v pěti studiích.<sup>93,103–105</sup>

## Tabulky důkazů

### Přesnost diagnostických nástrojů

Důkazy jsou uvedeny ve dvou GRADE tabulkách, které uvádějí diagnostickou přesnost (senzitivitu a specifitu) diagnostických nástrojů ve srovnání s uznávanými diagnostickými kritérii, a kvalitu důkazů. Údaje jsou uváděny u čtyř skupin dětí a dospívajících:

- Předškolní děti (0–5 let)
- Žáci základních škol (6–11 let)
- Středoškoláci (12–19 let)
- Děti a dospívající s mentálním postižením (všech věkových kategorií)

Důkazy o autismu jsou uváděny odděleně od údajů o poruchách autistického spektra, protože se očekávalo, že nástroje pro hodnocení budou mít pro každou kategorii jinou úroveň přesnosti, takže by nebylo vhodné tyto údaje spojovat.

Tabulka E4.1. uvádí přesnost diagnostiky autismu a tabulka E4.2. přesnost diagnostiky poruch autistického spektra (obě tabulky viz Příloha E4).

### Shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy

Důkazy porovnávající shodu mezi nástroji nebyly hodnoceny z důvodu nízké kvality studií.

### Další nástroje, které pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

### Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy

V tabulce E4.3. (viz Příloha E4) je uvedena shoda (statistika pomocí skóre Kappa) mezi jednotlivými lékaři a panelem kliniků při diagnostice poruch autistického spektra.

## Neměnnost diagnózy dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase

V tabulce E4.4. (viz Příloha E4) je uveden podíl dětí podle věku, kterým byla zachována diagnóza autismu, poruchy autistického spektra a poruchy jiné než poruchy autistického spektra („*non spectrum*“) podle kritérií MKN-10 nebo DSM-IV-TR.

### Závěry z důkazů

#### Přesnost diagnostických nástrojů

##### Důkazy pro autismus

Pouze studie zkoumající ADI/ADI-R, ADOS a ADI/ADI-R plus ADOS splňovaly předem definované úrovně přesnosti pro tento přehled (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“). Pro 3di, DISCO, DAWBA, PIA a GARS nebyly zjištěny žádné údaje. Studie zkoumající škálu CARS (Childhood Autism Rating Scale) byly vyloučeny.

Ve všech studiích pouze kombinace ADI/ADI-R a ADOS splňovala předem definované úrovně přesnosti. V případě mentálního postižení splňují předem definované úrovně přesnosti pouze ADOS a kombinace ADI/ADI-R a ADOS. U dětí v předškolním věku (do 5 let) splňovaly předem definované úrovně přesnosti pouze ADOS a kombinace ADI/ADI-R a ADOS. Ve všech případech byly důkazy velmi nízké kvality.

Nebyly nalezeny žádné studie pro děti na základních školách (6–11 let), ani pro děti na středních školách (12 let a více).

##### Důkazy pro PAS

Pouze nástroj 3di a kombinace ADI/ADI-R a ADOS splňovaly předem definované úrovně diagnostické přesnosti. V případě mentálního postižení splnila předem definované úrovně přesnosti pouze kombinace ADI/ADI-R a ADOS. Pro předškolní věk (5 let a méně) splňuje předem definované úrovně přesnosti pouze kombinace ADI/ADI-R a ADOS. Ve všech případech byly důkazy velmi nízké kvality.

Nebyly nalezeny žádné studie pro děti na základních školách (6–11 let), ani pro děti na středních školách (12 let a více).

#### Shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy

Důkazy porovnávající shodu mezi nástroji nebyly hodnoceny z důvodu nízké kvality studií.

#### Další nástroje, které pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

#### Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy

Jedna studie uvádí shodu mezi jedním klinickým lékařem a panelem kliniků při diagnostice poruchy autistického spektra, autismu nebo atypického autismu. Shoda byla mírná u poruch autistického spektra a autismu.

Shoda mezi jedním lékařem a panelem kliniků zvažujících nespektrální diagnózu byla téměř dokonalá.

Kvalita důkazů byla velmi nízká.

### **Neměnnost diagnózy dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase**

Kvalita důkazů pro všechny věkové skupiny byla velmi nízká.

**Děti ve věku do 24 měsíců při prvním diagnostickém hodnocení pomocí MKN-10/DSM-IV-TR**  
Všem dětem, s výjimkou jediného případu (1 %), u nichž byl diagnostikován autismus na základě MKN-10/DSM-IV-TR, byla tato diagnóza ponechána i při druhém vyšetření nejméně o 12 měsíců později.

Všem dětem, u nichž byla na základě ICD-10/DSM-IV-TR diagnostikována jiná porucha autistického spektra, byla tato původní diagnóza ponechána i při druhém vyšetření nejméně o 12 měsíců později.

U 41 % dětí mladších 24 měsíců, u nichž se předpokládalo, že nemají žádnou poruchu autistického spektra, byla však při druhém vyšetření po nejméně 12 měsících porucha autistického spektra diagnostikována.

**Děti ve věku 25 až 36 měsíců při prvním diagnostickém posouzení pomocí ICD-10/DSM-IV-TR**  
Většina dětí (95 %) s diagnózou autismu na základě MKN-10/DSM-IV-TR si tuto diagnózu zachovala i při druhém vyšetření nejméně o 12 měsíců později.

Většina dětí (84 %), u nichž byla na základě MKN-10/DSM-IV-TR diagnostikována jiná porucha autistického spektra, si tuto původní diagnózu zachovala i při druhém vyšetření nejméně o 12 měsíců později.

U žádného dítěte, o němž se předpokládalo, že nemá poruchu autistického spektra, nebyla při druhém posouzení po nejméně 12 měsících zjištěna porucha autistického spektra.

**Děti ve věku 37 až 48 měsíců při prvním diagnostickém posouzení pomocí ICD-10/DSM-IV-TR**  
Pro tuto věkovou skupinu nebyly identifikovány žádné studie.

**Děti ve věku 49 až 60 měsíců při prvním diagnostickém posouzení pomocí ICD-10/DSM-IV-TR**  
Pro tuto věkovou skupinu nebyly identifikovány žádné studie.

### **Odůvodnění doporučení**

#### **Vzájemné porovnání různých klinických výstupů**

Hodnoceným výstupem diagnostických nástrojů byla jejich přesnost a shoda mezi jednotlivými nástroji. Hodnoceným výstupem pro multidisciplinární tým v porovnání s jediným lékařem byla rovněž přesnost. V celém klinickém doporučeném postupu byla použita stejná prahová hodnota přesnosti (viz kapitola „Metodické přístupy k vybraným kapitolám“).

#### **Porovnání klinických přínosů a rizik**

##### **Diagnostické nástroje specifické pro autismus**

Všechny studie zkoumající přesnost diagnostických nástrojů měly velmi nízkou kvalitu. Tam, kde existovaly důkazy, byly zaznamenány významné rozdíly v přesnosti (použité samostatně, nebo v kombinaci). Pro některé nástroje nebyly zjištěny důkazy (viz níže).

Kombinace ADI/ADI-R a ADOS byla přesná při diagnostice autismu u předškolních dětí a dětí s mentálním postižením. Nástroj 3di byl přesný v diagnostice autismu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se však domnívala, že vzhledem k tomu, že studie uváděla 100% citlivost, neodráží přesně klinickou praxi.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že klinický přínos používání těchto nástrojů zůstává nejistý, a to i v případě jejich kombinací a podskupin, které dosáhly prahové hodnoty klinické přesnosti stanovené skupinou tvůrců zdrojového KDP.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že polostrukturovaný rozhovor specifický pro autismus i pozorování je přínosný, protože poskytuje systematický rámec pro shromažďování informací, které pomáhají při diagnostickém hodnocení. Skupina tvůrců zdrojového KDP rovněž uznala možné škody při používání skóre odvozeného z diagnostických nástrojů, které může vést k falešné pozitivitě i negativitě při diagnostice PAS.

Celkově tedy skupina tvůrců zdrojového KDP doporučila pro systematické shromažďování informací používat polostrukturovaný rozhovor a pozorování, ale nedoporučila žádný konkrétní zveřejněný nástroj.

### Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy

Byla identifikována pouze jedna studie. Tato studie uváděla mírnou shodu mezi diagnózami stanovenými jednotlivými lékaři a multidisciplinárními týmy, ale jednalo se o studii s nízkou kvalitou. V praxi může diagnózu stanovit jediný zkušený zdravotnický pracovník. Označení „PAS“ však nepředstavuje úplné diagnostické posouzení a nezbytný je také profil silných a slabých stránek dítěte nebo dospívajícího. K tomu je zapotřebí multidisciplinární tým, který má dovednosti k provedení posouzení nezbytného pro profilování.

### Neměnnost diagnózy při použití diagnostických kritérií ICD-10 a DSM-IV

Důkazy naznačují, že diagnóza je spolehlivá, pokud je stanovena pomocí kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v různých věkových skupinách. K diagnóze by se mělo dospět jednotným způsobem v rámci celého zdravotnického systému, aby se omezily odborné neshody, které mohou proces zdržovat. Nejúčinnějším přístupem je použití kritérií MKN-10/DSM-IV-TR s odborným klinickým posouzením. V běžné praxi se tak ne vždy děje, jednotliví zdravotníci a týmy stanovují diagnózy pouze na základě vlastního úsudku. To vede k rozdílným diagnostickým prahům pro autismus v rámci zdravotnických služeb a k možné nerovnosti v přístupu k odpovídajícím službám.

### Ekonomická efektivita

Používání dalších hodnocení s sebou nese náklady, včetně licenčních poplatků, tisku a času stráveného klinickými pracovníky a školením.

Neexistují dostatečné důkazy o tom, že jeden nástroj je lepší než druhý. Skupina tvůrců zdrojového KDP se však domnívá, že klinický přínos ospravedlňuje použití zdrojů.

Školení v používání diagnostických nástrojů zvyšuje kompetence. Skupina tvůrců zdrojového KDP si byla vědoma důkazů publikovaných v roce 2010 ve Velké Británii, které uvádějí, že školení členů PDIS v diagnostice autismu může zkrátit dobu čekání na diagnostické posouzení.<sup>112</sup>

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že hodnota multidisciplinárního týmu provádějícího hodnocení převyšuje dodatečné náklady ve srovnání s hodnocením prováděným samostatně pracujícím lékařem, a to kvůli hodnotě profilování.

Nebyly nalezeny žádné publikované důkazy, které by uváděly nákladovou efektivitu sledování, přezkoumávání nebo předávání dětí, u nichž nebyla diagnóza stanovena okamžitě. Náklady s tím spojené jsou: čas potřebný k tomu, aby odborníci navázali kontakt s dalšími odborníky a agenturami, a náklady na předání do terciárního týmu. Vychází se z předpokladu, že vhodné postoupení k terciárnímu týmu pravděpodobně zvýší efektivitu péče o složité diagnostické případy.

## Kvalita důkazů

### Přesnost diagnostických nástrojů používaných samostatně

Celkově měly všechny studie o přesnosti diagnostických nástrojů velmi nízkou kvalitu, s výjimkou dvou analýz podskupin u předškolních dětí (ADI/ADI-R a ADOS), které byly hodnoceny jako nekvalitní.

Většina důkazů se týkala ADI/ADI-R, což zahrnovalo studie uvádějící analýzy podskupin dětí s mentálním postižením a dětí předškolního věku. Žádná studie neuváděla přijatelné hladiny nad minimální prahovou hodnotou.

ADOS nebyl celkově přesný (stran senzitivity i specifity). Jedna studie však zahrnovala děti s apriorním mentálním postižením, ADOS byl u této podskupiny přesný. Jednalo se však pouze o jednu studii a důvody, proč by měl být ADOS u této skupiny dětí přesnější, nejsou jasné.

ADOS byl přesný i pro děti předškolního věku (do 5 let). Pro ostatní dvě věkové skupiny nebyly identifikovány žádné studie. Byla identifikována pouze jedna studie, která se zabývala přesností nástrojů 3di a GARS poskytující důkazy velmi nízké kvality.

Nebyly zjištěny žádné důkazy o přesnosti systému DISCO.

Predikce autismu pomocí kombinace ADOS a ADI/ADI-R byla dobrá, i když kvalita byla hodnocena jako velmi nízká. Důkazy uvádějí, že 85 % dětí bylo správně identifikováno jako děti s autismem pomocí ADI/ADI-R plus ADOS a 81 % dětí bylo správně identifikováno jako děti bez autismu. Když byly tyto nástroje hodnoceny samostatně, zlepšila se jejich schopnost správně identifikovat děti, které autismem netrpí, ale nebyly tak dobré při identifikaci dětí, které autismem trpí.

Celkově byly důkazy podporující používání diagnostických nástrojů specifických pro autismus, ať už jednotlivě nebo v kombinaci, nedostatečné. Podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP by se mělo zvážit jejich použití jako strukturovaného prostředku pro shromažďování informací z rozhovorů a pozorování.

### Další nástroje, které pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

### Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy

Jediná identifikovaná studie měla malý vzorek a analýza nebyla opakována v jiných studiích.

## Neměnnost diagnózy dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase

Výběrové zkeslení mohlo mít vliv na údaje o stabilitě diagnózy pomocí MKN-10/DSM-IV-TR uvedené v těchto studiích. Skupina tvůrců zdrojového KDP to však nepovažovala za tak zásadní, aby to zpochybnilo doporučení používat tato kritéria k diagnostice autismu.

### Další fakta hodná zřetele

#### Základní prvky diagnostického hodnocení autismu

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že každé diagnostické posouzení specifické pro autismus by mělo zahrnovat následující základní prvky: podrobný dotaz na konkrétní obavy, anamnézu, zkušenosti z domácího života, vzdělávání a sociální péči a anamnézu a pozorování zaměřené na vývojové a behaviorální rysy uvedené v kritériích autismu MKN-10 a DSM-IV-TR. Tyto základní informace mohou být dostatečné pro stanovení diagnózy autismu v případech, kdy je diagnóza jednoznačná.

Pokud dítě prošlo posouzením speciálních vzdělávacích potřeb, mělo by být toto posouzení zváženo, protože může být dalším důležitým zdrojem informací.

U dospívajících v době předání je osvědčeným postupem zapojení odborníků ze služeb pro dospělé do diagnostického posouzení, a to i v případě mentálního postižení, protože to podporuje specifické potřeby dospívajícího a jeho rodiny a zlepšuje komunikaci mezi službami.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že diagnostické posouzení by mělo zahrnovat posouzení, které by vytvořilo profil silných stránek, potřeb, dovedností a postižení jednotlivců. Tento profil bude stanoven individuálně. Člen PDIS musí rozhodnout, která posouzení jsou pro sestavení profilu pro každé dítě nebo dospívajícího nezbytná. To bude záviset na věku dítěte/dospívajícího a na tom, jaké konkrétní informace již byly shromážděny před diagnostickým posouzením. Posouzení pro sestavení profilu může zahrnovat následující:

- intelektový a kognitivní vývoj,
- specifické poruchy učení,
- řečové, jazykové a komunikační dovednosti,
- jemná a hrubá motorika,
- adaptabilita a adaptivní chování,
- socializační dovednosti,
- emocionalita a emoční regulace (vč. self-esteem),
- senzitivita pro smyslové podněty,
- chování, které může ovlivnit běžné denní fungování a zapojení dítěte do společnosti.

Fyzikální vyšetření by mělo být provedeno u všech dětí a dospívajících. Nález z fyzikálního vyšetření mohou být užitečné pro zvážení koexistujících stavů nebo toho, zda existují fyzické příznaky naznačující příčinnou souvislost (stav silně spojený s autismem, který by mohl pomoci určit diagnózu autismu). Pozornost by měla být zaměřena na identifikaci kožních stigmat neurofibromatózy nebo tuberózní sklerózy (Woodovo světlo) nebo vlastního poranění, stejně jako na vrozené anomálie a dysmorfické

rysy včetně mikro- a makrocefalie. Vyšetření by se mělo zaměřit také na známky fyzického zranění, jako je sebepoškození nebo špatné zacházení. Pokud z vyšetření vyplynou obavy z poranění, je třeba postupovat podle dalších zveřejněných klinických doporučených postupů NICE týkajících se sebepoškození a špatného zacházení.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že u dětí a dospívajících s komunikačními obtížemi může být obtížné rozpoznat tělesné a duševní zdravotní problémy. Je třeba vyvinout další úsilí k posouzení těchto obav, které jsou pro dítě a rodinu důležité.

Skupina tvůrců zdrojového KDP rovněž doporučila, aby po diagnostickém posouzení autismu bylo zvaženo potenciální riziko pro dítě nebo dospívajícího také z jeho profilu.

### Stanovení diagnózy autismu

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že na základě důkazů, které naznačují, že diagnóza je spolehlivá při použití kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v různých věkových skupinách, by měl tým pro diagnostiku autismu používat kritéria MKN nebo DSM. Diagnózu může stanovit jeden lékař, pokud k tomu má potřebné dovednosti a odborné znalosti. Skupina tvůrců zdrojového KDP však zastává názor, že profilování schopností, silných stránek, postižení a potřeb dítěte/dospívajícího vyžaduje multidisciplinární přístup. Odborník proto nemůže provést úplné diagnostické posouzení autismu samostatně.

Důkazy o diagnostických nástrojích nepodporují použití jediného nástroje k určení diagnózy. Pro stanovení diagnózy by měly být zvaženy informace ze všech zdrojů shromážděných před diagnostickým hodnocením a během něj, protože podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP je to spolehlivější základ pro dosažení správného závěru. Kromě toho mohou být zapotřebí specifická hodnocení, která pomohou při interpretaci rozhovorů a pozorování specifických pro autismus, a také zvážení diferenciálních diagnóz během diagnostického hodnocení (viz kapitola 5 „Diferenciální diagnostika“).

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že ani po dokončení hodnocení není vždy možné dosáhnout diagnostické jistoty. Nedostatek informací o zkušenostech z raného života může být překážkou diagnostické nejistoty u starších dospívajících nebo u dětí a dospívajících v péči. Existují také důkazy, že falešně negativní diagnóza autismu se může vyskytnout až u 25 % dětí mladších 24 měsíců, ale tento odhad je uveden ve studii s velmi nízkou kvalitou. Nicméně členové skupiny tvůrců zdrojového KDP se na základě svých klinických zkušeností shodli, že diagnostika u dětí mladších 24 měsíců může být obtížná vzhledem k vývojovým změnám v raném věku. Posouzení a diagnostika jsou také obtížnější u dětí, jejichž vývojový věk je nižší než 18 měsíců. Také jedince s komplexními poruchami duševního zdraví je někdy obtížné posoudit, což může vést k diagnostické nejistotě. Zdravotničtí pracovníci provádějící diagnostické posouzení by si měli být těchto potenciálních problémů vědomi.

Některé děti a dospívající mají rysy chování odpovídající autistickému spektru, ale nedosahují hranice pro definitivní diagnózu. Neschopnost stanovit jasnou diagnózu je pro rodiny a pečovatele nepřijemná. V rámci diagnostického posouzení však jedinec projde důkladným zhodnocením svých silných stránek, dovedností, postižení a potřeb (profilování), a to umožní členům PDIS a rodičům/pečovatelům určit podporu, kterou bude dítě/dospívající a jeho rodina/pečovatelé potřebovat. Diagnostické posouzení bude přínosem i v případě, že přetrvává diagnostická nejistota. Pokud diagnostické posouzení vede k definitivní diagnóze bez autismu, mělo by být členy PDIS zvaženo odeslání k dalším vhodným službám

podle potřeb dítěte zjištěných na základě posouzení. Pro tyto rodiny bude důležitá dobrá komunikace o tom, co bude následovat (viz „Odůvodnění doporučení“ ke klinické otázce č. 7).

Podle klinických zkušeností skupiny tvůrců zdrojového KDP jsou dívky nedostatečně diagnostikovány, ačkoli se touto otázkou systematický přehled důkazů nezabýval.

### Primární diagnostická a intervenční síť

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že ústředním bodem diagnostického postupu by měla být specializovaná skupina více odborníků, která by spolupracovala při provádění diagnostického posouzení. Primární diagnostická a intervenční síť by měla být místně uznávána jako skupina odborníků v dané oblasti, kteří jsou zodpovědní za diagnostiku autismu.

V PDIS by měli pracovat zkušení a jmenovaní zdravotničtí pracovníci, kteří jsou kvalifikovaní pro všechny aspekty diagnostického hodnocení a profilování autismu. Mezi základní členy PDIS by měli patřit pediatr a/nebo dětský a dorostový psychiatr, logoped a klinický a/nebo pedagogický psycholog. Je tomu tak proto, že podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP je k provedení minimálních požadavků na diagnostické posouzení autismu a profilování silných stránek dovedností, poruch a potřeb zapotřebí kvalifikace těchto odborníků. Skupina tvůrců zdrojového KDP však uznala, že na posouzení a profilování dětí a dospívajících odeslaných k posouzení, včetně posouzení komorbidit, se často podílí širší skupina odborníků, která se v Anglii a Walesu liší. V doporučeních se výslovně uvádí, že pokud v PDIS není pediatr nebo psychiatr, měli by členi PDIS mít přístup k těmto odborníkům. Podobně skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že jak pedagogičtí, tak kliničtí psychologové mají dovednosti, které jsou relevantní pro diagnostiku autismu, a že tyto dovednosti se liší. Proto doporučili, že pokud klinický nebo pedagogický psycholog není členem základního týmu, pak by měl mít základní tým pravidelný přístup k někomu s těmito dovednostmi. Základní členy PDIS by měli doplnit také odborníci na ergoterapii, protože je třeba, aby byli k dispozici a mohli se podílet na profilovém hodnocení.

Doporučení odrážejí potřebu flexibility v rámci celého zdravotnického systému, pokud jde o uspořádání a umístění PDIS. Složení PDIS musí být určeno místní potřebou. Doporučení určují základní složení odborníků potřebných k provádění diagnostiky autismu, ale nevylučují žádnou profesní skupinu z členství v PDIS nebo z podílu na diagnostice autismu.

Členy PDIS budou lékaři, kteří mohou mít i jiné funkce a být členy jiných týmů v oblasti dětského zdraví, služeb duševního zdraví dětí a dospívajících nebo vzdělávání a sociální péče, ale členství v PDIS by mělo být specializovanou funkcí pro tuto skupinu odborníků. Ti budou mít speciální vzdělání a kompetence v oblasti diagnostického posouzení autismu a budou zvažovat všechna doporučení k diagnostickému posouzení specifickému pro autismus a provádět všechny složky diagnostického posouzení. V rámci tohoto obecného přístupu mohou existovat různé modely poskytování služeb.

Členové PDIS by měli mít přístup i k dalším zdravotnickým pracovníkům, kteří nejsou jejich členy. Tito další odborníci poskytují podporu v případech, kdy jsou jejich další dovednosti potřebné k provedení posouzení dětí se souběžnými stavy, které činí posouzení velmi složitým, jako je těžké zrakové a sluchové postižení, poruchy motoriky, například dětská mozková obrna, těžké mentální postižení a složité jazykové poruchy, kde diagnostika vyžaduje vysoce odborné dovednosti. Další podporu mohou vyžadovat také děti a dospívající v péči, u nichž je obtížné získat podrobnou vývojovou

a zdravotní anamnézu. Pokud členové PDIS nemají tyto odborné znalosti, je opodstatněné odeslání (viz podkapitola „Odůvodnění doporučení“ pro klinickou otázku 7).

PDIS by měla poskytovat rady neodborným odborníkům ohledně doporučení, aby se zajistilo, že do PDIS budou odeslány ty správné děti a dospívající. Měli by také rozhodovat o potřebách posouzení každého dítěte nebo dospívajícího, který je doporučen, být zkušený v komunikaci s dětmi, dospívajícími a rodinami a sdílet s nimi informace o diagnostickém procesu a dalších dostupných službách. Jasná komunikace zmírňuje obavy a podporuje dobré porozumění mezi odborníky a rodinami, jakož i přijetí závěrů diagnostického posouzení.

Ne všichni odborníci v PDIS musí být zapojeni do diagnostického procesu u každého dítěte nebo dospívajícího. Skupina tvůrců zdrojového KDP uznává, že zatímco velmi zkušený zdravotnický pracovník by mohl některé aspekty hodnocení provádět sám (například ADI/ADI-R a ADOS), k provedení ostatních aspektů hodnocení je zapotřebí širšího spektra odborných znalostí, aby bylo možné vytvořit komplexní profil dítěte nebo dospívajícího, což skupina tvůrců zdrojového KDP považuje za osvědčený postup v rámci diagnostického hodnocení.

## Klinická otázka 6

**Jak by měly být výsledky diagnostického vyšetření sděleny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatelům?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Děti a dospívající s diagnózou PAS</li> <li>Rodiče/pečovatelé dětí a dospívajících s PAS</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	(neuveдено)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	(neuveдено)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vhodný způsob: způsoby sdělení diagnózy, které rodičům v klinické praxi přinesly pocit spokojenosti/úlevy.</li> <li>Nevhodný způsob: způsoby komunikace, které v rodinách s poruchou autistického spektra vyvolaly v klinické praxi negativní emoce, jako je agonie, zmatenost, nedůvěra ve výsledek diagnózy nebo ostych při komunikaci s odborníky.</li> <li>Očekávání rodičů, jak by jim měla být diagnóza sdělena.</li> </ul>

## Doporučení č. 45–53

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
45. Dohodněte se s rodiči, pečovateli, případně dítětem či dospívajícím samotným, jakým způsobem budou v průběhu celého procesu diagnostiky PAS sdíleny informace, včetně výsledků vyšetření.	⊕⊕⊕⊕	„Discuss“	⊕⊕⊕⊕	↑?*
46. Po uzavření procesu diagnostiky PAS citlivě, osobně a bez prodlení projednejte s rodiči, pečovateli nebo dítětem/dospívajícím samotným jeho výsledky včetně jeho profilu. Vysvětlete, na základě čeho byly závěry učiněny, i když diagnóza PAS nebyla stanovena.	DDP		DDP	

47. Při sdělování diagnózy rodičům, pečovatelům a dětem či dospívajícím používejte uznávané osvědčené postupy.	DDP		DDP	
48. U dětí či dospívajících s potvrzenou diagnózou PAS diskutujte s rodiči nebo pečovateli a je-li to vhodné i se samotnými dětmi či dospívajícími, a vysvětlete: <ul style="list-style-type: none"> <li>co to je PAS,</li> <li>jak PAS pravděpodobně ovlivní vývoj a fungování dítěte.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	„Discuss“	⊕⊕⊕⊕	↑?*
49. Poskytněte rodičům nebo pečovatelům a případně dítěti či dospívajícímu samotnému písemnou zprávu o procesu diagnostiky PAS. Ta by měla vysvětlovat výsledky diagnostického procesu PAS a odůvodnění vyvozených závěrů.	⊕⊕⊕⊕	„Provide“	⊕⊕⊕⊕	↑?*
50. Sdílejte informace, včetně písemné zprávy o diagnostice, s PLDD.	⊕⊕⊕⊕	„Share“	⊕⊕⊕⊕	↑?*
51. Se souhlasem rodičů nebo pečovatelů a případně se souhlasem dítěte či dospívajícího sdílejte informace s klíčovými odborníky zapojenými do péče o dítě či dospívajícího včetně odborníků v oblasti vzdělávání a sociální péče.	DDP		DDP	
52. Dětem či dospívajícím s diagnózou PAS nabídněte do 6 týdnů od ukončení diagnostiky následnou schůzku s příslušným členem PDIS za účelem další diskuze (například o závěrech vyšetření a důsledcích pro dítě či dospívajícího).	DDP		DDP	
53. U dětí či dospívajících s diagnózou PAS diskutujte s rodiči/pečovateli o riziku výskytu PAS u sourozenců a budoucích dětí.	DDP		DDP	

\* U doporučení 45, 48, 49, 50 byla stanovena síla doporučení jako nízká z důvodu následující poznámky skupiny tvůrců zdrojového KDP k doporučením: „The GDG did not consider this evidence was sufficiently robust to lead to recommendations for the NHS, but it provided an overview of the range of views and concerns raised by people when receiving their diagnosis“. I když je tedy sloveso v originálním doporučení rozkazovacím způsobem (viz kapitola: Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení), byla metodikou KDP a panelem schváleno označení doporučení jako slabé.

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Do přehledu bylo zahrnuto devět studií.<sup>113–121</sup> Všechny byly provedeny ve Spojeném království, ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie. Tři studie použily k získání informací dotazník,<sup>114,117,118</sup> čtyři studie použily rozhovory,<sup>113,115,119,121</sup> jedna studie použila dotazník i rozhovor<sup>116</sup> a další jedna studie použila metodu „focus group“.<sup>120</sup> Všechny studie uváděly názory/zkušenosti rodičů dětí s poruchou autistického spektra. Žádná studie neuváděla odpovědi dětí nebo dospívajících.

Autoři jedné studie shrnuli názory účastníků, ale neuváděli doslovné citace, i tak byla zahrnuta, protože informovala o tématech, která v ostatních studiích nebyla zahrnuta.<sup>121</sup>

### Tabulky důkazů

Tabulka E4.5. (Příloha E4) shrnuje příklady dobré a špatné praxe při sdělování diagnózy autismu a očekávání rodičů o tom, jak by jim diagnóza měla být sdělena.

### Závěry z důkazů

Kvalita všech důkazů byla zhodnocena jako velmi nízká.

## Špatná praxe

Dvě studie poskytly důkazy o špatné praxi při komunikaci s rodinami. Příklady špatné praxe byly:

- neochota odborníků stanovit diagnózu (dvě studie),
- nesprávná diagnóza,
- zpoždění ve sdělení diagnózy (dvě studie),
- neposkytnutí odpovědí na dotazy rodičů během hodnocení,
- nezapojení rodičů do rozhodovacího procesu,
- vytváření dojmu, že odborníci mají nad rodiči moc a kontrolu,
- neposkytnutí potřebných informací rodičům (dvě studie), např. o tom, jak dospěli k diagnóze,
- neposkytnutí předchozího varování před odhalením autismu,
- nevhodný způsob sdělování diagnózy.

## Dobrá praxe

Šest studií poskytlo důkazy o správné praxi. Příklady dobré praxe byly:

- přítomnost multidisciplinárního týmu, který naslouchá názorům rodičů,
- poskytnutí jasného a rychlého výsledku diagnózy.

## Očekávání rodičů

Tři studie poskytly důkazy o správné praxi. Příklady očekávání rodičů byly:

- Zapojení rodičů do rozhodovacího procesu.
  - Zapojení rodičů do diskuse po hodnocení, protože by to rodičům pomohlo pochopit odborné „závěry“.
- Méně formální schůzky, více času na dotazy rodičů.
- Poskytování písemných zpráv a příležitostí k diskusi.
  - Poskytování písemných zpráv, zejména o hodnocení.
- Více příležitostí diskutovat o pokroku dítěte s jednotlivými odborníky; například by se mělo diskutovat o jednotlivých zprávách.
- Další:
  - mluvit s rodiči jako se „sobě rovnými“; používat srozumitelný jazyk, který není odborný;
  - přítomnost pouze těch odborníků, kteří se na péči o dítě podílejí;
  - vyslechnout rodiče bez přítomnosti dítěte;
  - posuzovat dítě odděleně;
  - individuálnější odborné zapojení mimo kliniku;
  - nevolat rodičům ohledně informací o schůzce;
  - vidět dítě v různých prostředích;
  - otevřenost;

- informovat rodičů o tom, kdo bude přítomen, aby si mohli připravit otázky, které budou klást;
- ujistit rodiče, že mohou něco udělat.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Skupina tvůrců zdrojového KDP se zaměřila na důkazy o správné a špatné praxi zdravotnických a jiných pracovníků. Zvažovala také očekávání dětí, dospívajících a jejich rodin a pečovatelů při přijímání diagnózy.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Důkazy ukázaly, že odborníci se mohou zdráhat stanovit diagnózu ze strachu, že dítě poškodí, pokud je diagnóza nejasná. To může dětem a dospívajícím bránit v přístupu ke službám a podpoře. To může vést k dalším obavám z obtíží dítěte nebo dospívajícího, což může bránit porozumění a vhodnému vedení. Potvrzení diagnózy bylo v důkazech popsáno jako úleva pro rodiče.

Důkazy také naznačují, že diagnostický proces funguje nejlépe, pokud se ho rodiče a pečovatelé účastní jako rovnocenní partneři, pokud vysvětlující jazyk není technický, pokud existuje možnost přispět a pokud jsou k dispozici písemné informace o diagnóze a jejích důsledcích. Důvěra v diagnózu se zvyšuje, pokud se na ní podílí multidisciplinární tým.

Rodiče oceňují možnost získat vysvětlení diagnostického procesu (včetně časového harmonogramu), diskutovat o diagnóze a jejích důsledcích a získat pokyny a informace o možných intervencích. Skupina tvůrců zdrojového KDP si byla vědoma, že některé informace tohoto druhu jsou již k dispozici, například materiály o včasné podpoře, které vydává ministerstvo školství.

Někteří rodiče uváděli, že sdělení diagnózy pro ně může být vyčerpávajícím zážitkem a že oceňují, když jsou na ni jemně připraveni a diskuse se vede citlivým způsobem. Někteří z těchto rodičů uvedli, že by jim poradenství v době stanovení diagnózy prospělo.

Pokud není stanovena konečná diagnóza, mohou mít některé rodiny a pečovatelé problémy se zpracováním složitých a nepříjemných slovních informací, zejména pokud očekávali konečnou diagnózu. Proto by měli obdržet písemné zprávy i informace při osobním setkání se členy hodnotícího týmu.

### Ekonomická efektivita

U této otázky neidentifikovala skupina tvůrců zdrojového KDP žádné specifické problémy s využíváním zdrojů.

### Kvalita důkazů

Zjištěné důkazy byly kvalitativní a vycházely z malých studií, všechny ze Spojeného království. Uváděly pouze názory rodičů a jejich kvalita byla velmi nízká. Skupina tvůrců zdrojového KDP nepovažovala tyto důkazy za dostatečně spolehlivé na to, aby z nich vyplynula doporučení pro zdravotnický systém, ale

poskytly přehled o rozsahu názorů a obav, které lidé vyjádřili při přijetí diagnózy. Mnohé z uváděných názorů byly skupině tvůrců zdrojového KDP známé, a to jak rodičům, tak odborníkům.

### **Další fakta hodná zřetele**

Důkazy nezjistily názory rodičů a pečovatелů na optimální dobu pro zahájení diskuse o možnosti autismu s rodiči a pečovateli. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že přínosy včasné přípravy převažují nad stresem spojeným s pojmenováním stavu. Tato diskuse by měla proběhnout co nejdříve, přičemž o tom, kdy přesně by to mělo být, by mělo rozhodnout klinické posouzení. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla, že je důležité, aby se při sdělování diagnózy autismu zapojilo i dítě nebo dospívající.

Nebyly předloženy žádné důkazy o tom, jak by měla probíhat diskuse o diagnóze, kromě toho, že je důležité věnovat jí dostatek času. Pocit spěchu může zvýšit úzkost rodičů a pečovatелů a může snížit jejich schopnost přijmout složité informace o diagnóze.

Sdělování diagnózy vyvolává v osobách pečujících o děti s autismem složité pocity. Patří mezi ně úleva, že byla stanovena diagnóza, ale také stres a úzkost. Obavy mohou mít také příbuzní, zda by oni sami měli být vyšetřeni na autismus.

Pokud u dítěte nebo dospívajícího nelze stanovit definitivní diagnózu, nebo pokud se zjistí, že autismem netrpí, mohou se obavy rodin a pečovatелů soustředit na to, co bude následovat a zda budou po posouzení ponecháni sami sobě, aby se s tím vyrovnali.

Zdravotničtí pracovníci by si měli být vědomi toho, že proces stanovení diagnózy mohl být zdlouhavý a že rodiče a pečovatелé mohli během této doby žít s dítětem/dospívající s extrémně náročným chováním bez diagnózy. Zdravotničtí pracovníci by měli přizpůsobit způsob poskytování informací, jakož i jejich rozsah schopnosti rodičů a pečovatелů orientovat se v nich. Dále by měla být rodinám a pečovatелům poskytnuta možnost reagovat.

S ohledem na tyto úvahy vydala skupina tvůrců zdrojového KDP doporučení, v nichž výslovně zdůraznila potřebu zapojit rodiče a pečovatелé a případně i dítě nebo dospívajícího, vysvětlit jim diagnostický proces a jeho závěry, zapojit je do osobní diskuse brzy po dokončení diagnostického posouzení specifického autismu a vysvětlit, co bude následovat, bez ohledu na to, zda posouzení vedlo ke stanovení přesné diagnózy, či nikoli.

U dětí a dospívajících s definitivní diagnózou autismu by se podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP mělo s nimi a jejich rodiči/pečovateli diskutovat o tom, co autismus znamená a jak může ovlivnit jejich vývoj a fungování. Kromě toho by se s rodiči mělo pouze krátce probrat riziko výskytu autismu u budoucích sourozenců, ale nemělo by se to v tuto chvíli podrobně řešit, protože skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že by to bylo příliš mnoho informací, které by bylo třeba přijmout při prvním seznámení s diagnózou. O posouzení by měla být vypracována podrobná písemná zpráva s důkazy pro její závěry. Ta by měla být předána rodičům a pečovatелům a případně i dítěti nebo dospívajícímu. Měla by být rovněž sdílena s praktickým lékařem dítěte/dospívajícího a s příslušným souhlasem rodičů/pečovatелé nebo dítěte či dospívajícího s klíčovými odborníky ve vzdělávání a sociální péči, aby bylo možné vypracovat plán řízení založený na potřebách na základě profilu silných stránek, dovedností, postižení a potřeb.

Do šesti týdnů od ukončení diagnostického posouzení by se měla uskutečnit následná schůzka, na které bude vysvětleno, co bude následovat, a případná další posouzení, aby se řešily obavy rodin, které měly čas se na diagnózu adaptovat.

## Klinická otázka 7

Jaké kroky by měly následovat po procesu diagnostiky dětí a dospívajících, u nichž nebyla PAS diagnostikována ihned?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	NA
<b>I</b>	INTERVENCE (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	KOMPARACE	NA
<b>O</b>	VÝSTUPY	NA

## Doporučení č. 54–56

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
54. V případě, že se v průběhu diagnostického procesu PAS objeví diskrepance mezi pozorovanými projevy a tím, jakým způsobem o nich referují rodiče, pečovatelé, či jiné osoby oslovené v rámci vyšetření, zvažte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• získání dodatečných upřesňujících informací z dalších zdrojů a/nebo,</li> <li>• opakování klinického pozorování v rozdílném prostředí (např. ve škole, mateřské škole, doma či jiné sociálním prostředí).</li> </ul>	DDP		DDP	
55. Pokud po diagnostickém procesu PAS panuje nejistota ohledně diagnózy, zvažte možnost dítě nadále ponechat ve sledování a v případě potřeby přehodnocovat nové skutečnosti vždy, když vyvstanou.	DDP		DDP	
56. Pokud po diagnostickém procesu vyvstane některá z těchto situací, zvažte získání druhého názoru (včetně doporučení dítěte k vyšetření v RKS či NKC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• přetrvávající nejistota ohledně diagnózy,</li> <li>• neshody ohledně diagnózy v rámci PDIS,</li> <li>• neshody s rodiči nebo pečovateli, případně s dítětem ohledně diagnózy,</li> <li>• lokálně nedostatečný přístup k prostředkům a kompetencím potřebným ke stanovení diagnózy u dítěte, které má komplexní koexistující komorbiditu, jako je závažné smyslové nebo pohybové postižení nebo poruchy duševního zdraví,</li> <li>• nedostatečná reakce na terapeutické zásahy poskytované dítěti.</li> </ul>	DDP		DDP	

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Očekávalo se, že pro tuto otázku nebudou k dispozici žádné studie, protože žádný empirický výzkum se nemůže zabývat tímto typem otázky. Klinické studie, observační studie ani kvalitativní studie by nebyly užitečné, protože žádnou konkrétní intervenci nelze jednoznačně spojit s výsledkem specifickým pro poruchu autistického spektra. Pro tuto otázku tedy nebyly hodnoceny žádné důkazy.

### Tabulky důkazů

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

### Závěry z důkazů

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

### Odůvodnění doporučení

#### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Výsledkem zájmu je zvýšení kvality péče o dítě nebo dospívajícího, u kterého přetrvává diagnostická nejistota. Pro tuto otázku nebyly předem definovány žádné konkrétní výstupy, protože se předpokládalo, že nebudou k dispozici žádné důkazy, které by se touto otázkou zabývaly.

#### Porovnání klinických přínosů a rizik

Odeslání k druhému posouzení by mohlo být přínosné v případě diagnostické nejistoty nebo neshody ohledně diagnózy v rámci týmu zabývajícího se autismem nebo v případě přetrvávající neshody mezi odborníky a rodiči či pečovateli. Doporučení může být také nutné v případě, že na terapeutické intervence není reagováno podle očekávání, protože to naznačuje určitou složitost, která může přesahovat odborné znalosti členů PDIS.

Odeslání k druhému posudku je přínosné také v případě, že se jedná o specifický stav nebo problém jiný než autismus, který vyžaduje odborné znalosti mimo multidisciplinární tým. Odeslání je rovněž opodstatněné v případě, že PDIS nemá přístup k potřebným odborným znalostem pro stanovení diagnózy u dítěte s komplexním souběžným onemocněním nebo pokud dítě nebo dospívající nereaguje na podporu a intervence specifické pro autismus podle očekávání. Nelze očekávat, že by dovednosti pro stanovení diagnózy dítěte nebo dospívajícího za těchto okolností byly k dispozici v PDIS.

Odeslání ke specialistovi může urychlit definitivní diagnózu a profil vedoucí k zavedení vhodných intervencí a podpory.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že je vždy přínosné dohodnout se s rodiči a pečovateli na plánu pro každé dítě nebo dospívajícího, u kterého není diagnóza stanovena okamžitě, protože hrozí riziko, že budou přehlédnuty důležité změny příznaků a symptomů, které by odůvodnily další posouzení. V mezidobí by měly být poskytovány intervence založené na potřebách.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že může být přínosné provádět pozorování dítěte nebo dospívajícího v různých prostředích, pokud nebylo dosaženo definitivní diagnózy. Nemusí se tak však dít u každého dítěte/dospívajícího. Taková pozorování by měla probíhat v různých prostředích a zdravotničtí pracovníci by měli vyslechnout rodiče a pečovatele ohledně toho, jak se dítě chová v různých prostředích, aby určili, které pozorování by poskytlo nejužitečnější informace, například ve škole, ve školce, v jiných sociálních prostředích nebo doma.

Skupina tvůrců zdrojového KDP nezjistila žádná potenciální rizika při zavedení plánu na odesílání nebo sledování dětí, u nichž nebyl autismus okamžitě diagnostikován.

### **Ekonomická efektivita**

Nebyly zjištěny žádné důkazy o nákladové efektivitě odeslání k druhému posouzení. Potenciální náklady představuje potřeba dodatečného času k tomu, aby odborníci navázali kontakt s dalšími zdravotnickými pracovníky, kteří se podílejí na péči o dítě nebo dospívajícího, a s institucemi mimo zdravotnický systém. Skupina tvůrců zdrojového KDP náklady nevyčíslila, protože nebyly k dispozici údaje o podílu dětí, u nichž nebyl diagnostikován autismus a které by vyžadovaly postoupení nebo sledování.

Úspory mohou být důsledkem toho, že rodiny více akceptují neexistenci jasné diagnózy autismu. Kvalita péče o dítě se také může zlepšit v důsledku předání k odbornějšímu týmu nebo lepšího sledování v průběhu času, ačkoli rozsah těchto úspor nebylo možné odhadnout. Podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP je pravděpodobné, že předávání a zvýšené sledování dětí s nejasnou diagnózou bude nákladově efektivním využitím zdrojů zdravotnického systému.

### **Kvalita důkazů**

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

### **Další fakta hodná zřetele**

Žádná.

## 5. Diferenciální diagnostika

Mnoho neurovývojových, duševních a behaviorálních poruch se může projevovat příznaky, které naznačují možnost autismu, ale autismem nejsou. Tyto poruchy lze označit jako diferenciální diagnózy autismu. Diferenciální diagnózy je nezbytné zvažovat v každé fázi cesty v diagnostice PAS: Když se poprvé objeví možnost autismu a zvažuje se odeslání do PDIS (viz kapitola „Včasný záchyt“); když členové PDIS zvažují, zda pokračovat v diagnostickém posouzení specifickém pro autismus (viz kapitola 3 „Po odeslání k diagnostice“); když se provádí diagnostické posouzení autismu; a když se zvažuje diagnóza po dokončení posouzení (viz kapitola 4 „Proces diagnostiky“).

Pokud existují obavy ohledně vývoje nebo chování dítěte/dospívajícího, a zejména pokud byla vyslovena možnost autismu, rodiče, pečovatelé a dítě nebo dospívající mohou chtít neprodleně zjistit, jaká je povaha problému. Je důležité stanovit přesnou diagnózu, ať už se jedná o autismus, nebo jiný stav. Nepřesná diagnóza autismu může vést k použití nevhodné strategie léčby a může dítěti nebo dospívajícímu a jeho rodičům/pečovatelům způsobit úzkost a stres. Tato kapitola se zabývá nejdůležitějšími poruchami, které je třeba zvážit u dětí a dospívajících s možným autismem, a tím, jak je lze od autismu odlišit. Diferenciální diagnózou může být také koexistující stav (viz kapitola 6 „Koexistující poruchy“).

### Klinická otázka 8

**Jaké jsou nejdůležitější diagnózy pro diferenciální diagnostiku PAS (a)? Jaké znaky pozorované při procesu diagnostiky spolehlivě odlišují jiné stavy od PAS (b)?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, vývojových problémů, poruch chování nebo s pozitivním výsledkem screeningového testu pro PAS
		b) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, kterým byla stanovena diagnóza PAS
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	a) Duševní poruchy a poruchy chování, neurovývojové nebo neurologické poruchy
		b) Diferenciální znaky zjištěné během diagnostického procesu, jako je IQ, jazykové schopnosti, komunikační vzorce atd.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	a) Referenční test: Konečná diagnóza PAS stanovena podle kritérií DSM-IV nebo MKN-10
		b) Děti nebo dospívající odeslaní k diagnostickému vyšetření PAS, kterým nebyla stanovena diagnóza PAS
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Prevalence čtyř nejčastějších diagnóz jiných než PAS v populaci odeslané k diagnostickému vyšetření PAS spektra seskupené podle tvůrců zdrojového doporučeného postupu do širokých kategorií
		b) Diferenciální znaky

### Doporučení č. 57

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
57. Zvažte následující diagnózy (dle diagnostických kritérií MKN-10) pro diferenciální diagnostiku PAS, a dále, zda je třeba provést specifická vyšetření, která by pomohla vysvětlit sledované projevy:	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentální retardace (porucha učení a intelektu)</li> <li>• Poruchy psychického vývoje             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka</li> <li>○ Specifická vývojová porucha motorických funkcí</li> </ul> </li> <li>• Poruchy chování a emocí s obvyklým nástupem v dětství a v dospívání             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperkinetické poruchy, např. porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)</li> <li>○ Poruchy sociálních funkcí nástupem v dětství a dospívání, např. elektivní mutismus, reaktivní porucha, příchylnosti v dětství</li> <li>○ Emoční poruchy s nástupem specifickým pro dětství, např. separační úzkostní porucha v dětství</li> <li>○ Poruchy chování a smíšené poruchy chování a emocí, např. opoziční vzdorovité chování</li> <li>○ Tiky, stereotypní pohybová porucha</li> <li>○ Další poruchy chování a s obvyklým nástupem v dětství a dospívání</li> </ul> </li> <li>• Další poruchy duševní a poruchy chování             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Afektivní poruchy (poruchy nálady)</li> <li>○ Neurotické, stresové a somatoformní poruchy, např. obsedantně-nutková porucha</li> <li>○ Schizofrenie, schizotypální poruchy a poruchy s bludy</li> </ul> </li> <li>• Onemocnění, u nichž dochází k vývojové regresi             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rettův syndrom</li> <li>○ Vývojová a epileptická encefalopatie</li> </ul> </li> <li>• Další postižení             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Těžká porucha sluchu</li> <li>○ Těžká porucha zraku</li> <li>○ Zanedbávání, týrání</li> </ul> </li> </ul>		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

#### a) Identifikace diferenciálních diagnóz

Do tohoto přehledu bylo zahrnuto devatenáct studií. Tyto studie byly provedeny v Austrálii,<sup>52,53,122</sup> Kanadě,<sup>123</sup> Německu,<sup>124</sup> Izraeli,<sup>125</sup> Itálii,<sup>126</sup> Japonsku,<sup>127</sup> Norsku,<sup>128</sup> Švédsku,<sup>56,129</sup> Nizozemsku,<sup>130,131</sup> USA<sup>59,60,93,132</sup> a Spojeném království.<sup>133,134</sup> Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie a jejich kvalita byla hodnocena jako velmi nízká.

Osm studií se týkalo předškolní populace,<sup>53,60,93,125,127,130,132,134</sup> a jedna studie se týkala dětí mladšího školního věku.<sup>133</sup> U dětí středního školního věku nebyla provedena žádná studie. Pět z studií použilo smíšenou populaci dětí předškolního a mladšího školního věku,<sup>52,122,123,126,129</sup> dvě použily smíšenou populaci dětí mladšího a staršího školního věku<sup>56,131</sup> a tři zahrnovaly děti nebo dospívající všech věkových kategorií.<sup>59,124,128</sup>

Pouze jedna studie uvedla rozsah inteligenčního kvocientu (IQ).<sup>131</sup> Čtyři studie uváděly průměrné skóre IQ, ale podíl dětí s mentálním postižením nebyl uveden.<sup>59,122,124,132</sup> Čtyři studie uváděly podíl dětí s mentálním postižením, ale nebyly uvedeny samostatné výsledky pro jednotlivé skupiny IQ.<sup>53,56,125,128</sup> Ve zbývajících studiích nebyly intelektové schopnosti uváděny.

### **b) Znaký odlišující jiné stavy od PAS**

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

## **Tabulky důkazů**

### **a) Identifikace diferencíálních diagnóz**

Tabulka E5.1. uvádí prevalenci jednotlivých diferencíálních diagnóz u dětí s podezřením na autismus.

Tabulka E5.2. uvádí prevalenci jednotlivých diferencíálních diagnóz u dětí s podezřením na poruchy autistického spektra (PAS) (obě tabulky viz Příloha E5).

Tyto stavy jsou uvedeny v pěti kategoriích, které určila skupina tvůrců zdrojového KDP. Omezení, nekonzistence a nepřímot nejsou v tabulce uváděny, protože jejich kvalita je velmi nízká.

Důkazy o autismu jsou uváděny odděleně od údajů o poruchách autistického spektra, protože se očekávalo, že některé diferencíální diagnózy budou mít pro každou kategorii jinou míru prevalence, a proto by nebylo vhodné tyto údaje spojovat. Analýzy podskupin jsou uvedeny v příslušných profilech důkazů a prohlášeních o důkazech.

### **b) Znaký odlišující jiné stavy od PAS**

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku

## **Závěry z důkazů**

### **a) Identifikace diferencíálních diagnóz**

Všechny důkazy byly hodnoceny jako velmi nízké kvality.

#### **Důkazy o autismu**

Všechny studie

##### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Byly zjištěny důkazy o dvou diagnózách (ADHD a porucha chování) u dětí a dospívajících s podezřením na autismus. Jedna studie uváděla prevalenci ADHD a jedna prevalenci problémů s chováním. Prevalence obou byla 8 %.

##### *Další neurovývojové poruchy*

Byly zjištěny důkazy pouze o jedné diagnóze (vývojová porucha/opožďení). Souhrnná prevalence byla 6 % (95% interval spolehlivosti [CI] 1, 15).

### *Zdravotní nebo neurologické problémy*

Byla nalezena pouze jedna studie, která se zabývala zdravotními nebo neurologickými problémy, a ta uváděla dvě diagnózy: Rettův syndrom a motorické problémy. Prevalence byla 10 % a 3 %.

Studie dětí, které byly odeslány pouze s podezřením na autismus

#### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Byly zjištěny důkazy pro dvě diagnózy (porucha chování a ADHD). Jedna studie uváděla prevalenci problému s chováním a jedna ADHD. Prevalence pro každou z nich byla 8 %.

#### *Další neurovývojové poruchy*

Důkazy o diagnóze vývojové poruchy/opoždění byly zjištěny ve dvou studiích. Souhrnná prevalence byla 6 % (95% CI 1, 15).

### *Zdravotní nebo neurologické problémy*

Byla nalezena pouze jedna studie, která uváděla dvě diagnózy (Rettův syndrom a motorické problémy). Prevalence byla 10 % a 3 %.

Studie týkající se dětí a dospívajících, kteří byli odesláni pouze kvůli vývojovým problémům

Kritéria pro zařazení do tohoto přehledu nesplnila žádná studie.

Studie týkající se dětí a dospívajících, kteří byli odesláni pouze kvůli problémům s chováním

Kritéria pro zařazení do tohoto přehledu nesplnila žádná studie.

Studie týkající se dětí a dospívajících, kteří byli odesláni pouze na základě pozitivních výsledků screeningu

Kritéria pro zařazení do tohoto přehledu nesplnila žádná studie.

## Důkazy pro PAS

Kompletní analýza: všechny studie

#### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Na základě důkazů byla zjištěna prevalence šesti diagnóz (problémy s chováním, ADHD, emoční obtíže, Tourettův syndrom, selektivní mutismus a porucha attachmentu). Zde jsou uvedeny pouze údaje o nejčastějších diferenciálních diagnózách (poruchy chování, ADHD a emoční obtíže).

Dvě studie uváděly výskyt problémů s chováním u dětí a dospívajících s podezřením na poruchu autistického spektra, sedm studií se týkalo ADHD a tři emočních obtíží. Souhrnná prevalence činila 24 % (95% CI 1, 80), 14 % (95% CI 6, 24) a 6 % (95% CI 2, 10).

#### *Další neurovývojové poruchy*

Z důkazů byla zjištěna prevalence tří diagnóz (jazykový problém, vývojová porucha/opoždění a dezintegrační porucha). Zde jsou uvedeny pouze údaje o nejčastější diferenciální diagnóze (jazykový problém a vývojová porucha/opoždění).

Dvanáct studií se zabývalo výskytem jazykových problémů u dětí a dospívajících s podezřením na poruchu autistického spektra a 13 studií se zabývalo vývojovými poruchami/opožděním. Souhrnná prevalence činila 21 % (95% CI 5, 43) a 15 % (95% CI 8, 23).

### *Zdravotní nebo neurologické problémy*

Z důkazů byla zjištěna prevalence tří diagnóz. Jedna studie uváděla prevalenci Downova syndromu a fetálního alkoholového syndromu a jedna prevalenci motorických problémů. Prevalence činila 3 %, 3 % a 2 %.

#### *Další*

Byla zjištěna jedna diagnóza, která neodpovídala ostatním kategoriím, a to týrání/zneužívání. Studie uvádí prevalenci 26 %.

### *Studie dětí, které byly odeslány pouze s podezřením na poruchu autistického spektra*

#### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Na základě důkazů byla zjištěna prevalence šesti diagnóz (ADHD, emoční potíže s poruchami chování, Tourettův syndrom, selektivní mutismus a porucha attachmentu). Zde jsou uvedeny pouze údaje o nejčastěji se vyskytujících diagnózách.

Byly identifikovány tři studie, které se zabývaly ADHD, jedna studií o problémech s chováním, dvě studie o emočních obtížích a jedná o selektivním mutismu. Souhrnná prevalence ADHD a emočních obtíží byla 6 % (95% CI 2, 13), resp. 4 % (95% CI 3, 6). Prevalence problémů s chováním a selektivního mutismu byla 4 %, resp. 1 %.

#### *Další neurovývojové poruchy*

Z důkazů byla zjištěna prevalence tří diagnóz (jazykový problém, vývojová porucha/opoždění a dezintegrační porucha). Zde jsou uvedeny pouze údaje o nejčastějších diferenciálních diagnózách.

Bylo identifikováno šest studií, které se zabývaly jazykovými problémy, zatímco čtyři studie se zabývaly vývojovými poruchami/opožděním. Souhrnná prevalence byla 9 % (95% CI 3, 17), resp. 5 % (95% CI 3, 6).

### *Studie dětí, které byly předány pouze s podezřením na vývojové problémy*

#### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Důkazy ukázaly, že prevalence emočních potíží byla 16 %.

#### *Další neurovývojové poruchy*

Na základě důkazů byla zjištěna prevalence čtyř neurovývojových diagnóz. Zde jsou uvedeny pouze údaje o nejčastější diferenciální diagnóze.

Byly identifikovány čtyři studie, které se zabývaly jazykovými problémy u dětí a dospívajících odeslaných kvůli vývojovým problémům, a čtyři studie, které se zabývaly vývojovými poruchami/opožděním. Souhrnná prevalence byla 41 % (95% CI 2, 89), resp. 28 % (95% CI 21, 36).

### *Studie dětí, které byly předány pouze s podezřením na problémy s chováním*

#### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Z důkazů byla zjištěna prevalence pouze dvou diagnóz. Jedna studie uváděla výskyt problému s chováním u dětí a dospívajících, kteří byli odesláni kvůli problému s chováním, a jedna studie uváděla výskyt ADHD. Prevalence činila 53 % a 35 %.

### *Další neurovývojové poruchy*

Z důkazů byly zjištěny pouze údaje o prevalenci vývojových poruch/opoždění, které se týkaly konkrétně prevalence emočních obtíží, která činila 28 %.

#### Studie dětí, které byly odeslány pouze na základě pozitivních výsledků screeningu

Čtyři studie se zabývaly dětmi, které byly odeslány po pozitivním výsledku screeningového testu na poruchy autistického spektra. Každá z nich používala jiný screeningový test: (Early Screening of Autistic Traits – ESAT), Young Autism and other developmental disorders Checkup Tool (YACHT-18), Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) a Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ).

### *Duševní poruchy a poruchy chování*

Prevalence dvou diagnóz (ADHD a Tourettův syndrom) byla zjištěna na základě důkazů.

Tři studie se zabývaly prevalencí ADHD a jedna Tourettovým syndromem. Souhrnná prevalence ADHD byla 17 % (95% CI 11, 23) a prevalence Tourettova syndromu byla 4 %.

### *Další neurovývojové poruchy*

Z důkazů byla zjištěna prevalence dvou diagnóz (jazykový problém a vývojová porucha/opoždění).

Dvě studie uváděly výskyt jazykových problémů a čtyři vývojové poruchy/opoždění. Souhrnná prevalence byla 24 % (95% CI 17, 33), resp. 12 % (95% CI 6, 19).

### *Jiné*

Jedna studie uvádí prevalenci zneužívání, která podle ní činí 26 %.

## **b) Znak odlišující jiné stavy od PAS**

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

## **Odůvodnění doporučení**

### **Vzájemné porovnání různých klinických výstupů**

Skupina tvůrců zdrojového KDP určila dva výstupy pro měření, zda je stav „důležitý“ pro diferenciální diagnostiku autismu:

- Prevalence tohoto onemocnění u dětí a dospívajících se znaky a příznaky, které jsou považovány za příznaky autismu.
- Závažnost stavu.

Neexistuje však žádný standardní index, který by odrážel dopad, a proto se systematický přehled zaměřil pouze na stavy s nejvyšší prevalencí.

### **Porovnání klinických přínosů a rizik**

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že identifikace dalších onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky autismu je zásadním prvkem diagnostického posouzení specifického pro autismus.

Přínosem je přesné a včasné rozpoznání alternativních stavů, což vede k včasnému zahájení vhodné léčby. Například léčba epileptické encefalopatie může zmírnit regresi řeči a zabránit neúčinným léčebným režimům.

Potenciální újma zahrnuje stres dítěte nebo dospívajícího a/nebo jeho rodiny či pečovatele, když se dozví o jiné diagnóze, která by pro ně mohla být více znepokojující než diagnóza autismu, například o stavu spojeném s významnou nemocností nebo úmrtností. Nicméně se skupina tvůrců zdrojového KDP shodla na tom, že výhody přesné diagnózy převažují nad případnými nevýhodami.

### **Ekonomická efektivita**

Nebyly zjištěny žádné důkazy a pro tuto otázku nebylo možné provést zdravotně-ekonomickou analýzu z důvodu nedostatku výchozích údajů. Skupina tvůrců zdrojového KDP zvažila náklady a přínosy identifikace dalších diagnóz během hodnocení. Vycházela z názoru, že ačkoli by se stanovením alternativní diagnózy k autismu byly spojeny dodatečné náklady (zdroje na provedení klinického hodnocení a případného testování), bylo by to pravděpodobně nákladově efektivní ve srovnání s vynecháním důležitých diferenciálních diagnóz u dětí a dospívajících.

### **Kvalita klinických důkazů**

Nebyly identifikovány žádné studie, které by uváděly závažnost alternativních stavů zjištěných u dětí s příznaky a symptomy.

Seskupení stavů do kategorií vede k určitým obtížím při porovnávání výsledků v dostupných studiích. Analýza podskupin podle „důvodu odeslání“ snížila heterogenitu. Protože však intervaly spolehlivosti kolem odhadů prevalence byly velmi široké, interpretace údajů byla obtížná.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se obávala zkreslení těchto studií v důsledku předvýběru vzorků a chybějících informací o náboru vzorků. Proto se skupina tvůrců zdrojového KDP domnívala, že neposkytují věrohodné a klinicky relevantní důkazy o důležitých alternativních stavech. Bylo obtížné interpretovat zjištění pro klinickou praxi.

### **Další fakta hodná zřetele**

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala důležitost diferenciální diagnózy u všech jedinců s vývojovými problémy nebo poruchami chování, včetně těch, u nichž je podezření na autismus.

Důkazy přinesly výsledky, které nebyly užitečné pro klinickou praxi. Například studie o zneužívání obsahovaly informace o poruše attachmentu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se rozhodla vytvořit klinicky relevantnější seznam stavů, který vycházel jak z důkazů, tak ze znalostí a zkušeností členů skupiny tvůrců zdrojového KDP. Konečný seznam neodráží uváděnou prevalenci stavu v zahrnutých studiích, protože tyto údaje nebyly dostatečně spolehlivé, ale odráží široké odborné znalosti členů skupiny tvůrců zdrojového KDP. Zohledňuje údaje o prevalenci a také závažnost a dopad na kvalitu života. Seznam by měl usnadnit přesné a včasné rozpoznání stavů s podobným projevem jako autismus.

Skupina tvůrců zdrojového KDP rovněž vypracovala doporučení, jak rozlišovat mezi alternativními diagnózami s podobnými rysy (viz Příloha D). Tabulka v příloze D je navržena tak, aby zlepšila

implementaci doporučení zohlednit alternativní stavy v rámci diferenciální diagnostiky autismu a v celém průběhu léčby autismu. U každého stavu jsou uvedeny klíčové klinické rysy. V tabulce je uvedeno, čím se jednotlivé stavy obvykle liší od autismu, spolu s posouzeními a vyšetřeními, která by měla být provedena. Zdůrazňuje příslušné součásti každého posouzení, které přispívají k procesu diferenciaci. Tabulka není výsledkem systematického přehledu literatury, ale skupina tvůrců zdrojového KDP vzala na vědomí studie s dostupnými důkazy, ve kterých byly uvedeny diferenciační znaky.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že diferenciální diagnostika je obtížná, protože duševní poruchy a poruchy chování a vývojové poruchy se mohou vyskytovat a často se vyskytují současně s autismem. Zvláštní problémy představují poruchy attachmentu. U dětí v péči může být obtížné získat ranou vývojovou anamnézu, která je pro diagnózu autismu klíčová: Opětovné vyšetření v průběhu času v jiném prostředí může objasnit diagnózu, která často závisí na zkušeném klinickém úsudku. V případech, jako je těžké postižení sluchu a zraku, může být zapotřebí odbornost při rozpoznávání, které znaky a příznaky lze přičíst smyslovému postižení a které se tomuto přičítání vymykají. V těchto situacích je oprávněný přístup k odborným znalostem a terciárnímu posudku od jiných odborníků.

Stavy, jako je epilepsie, jsou u dětí a dospívajících s autismem častější a vyžadují specifickou léčbu. Epileptická encefalopatie představuje zvláštní klinický problém, pokud se v minulosti vyskytla regrese vývojových schopností. To vedlo k obavám klinických lékařů ohledně rozhodnutí, jaká vyšetření by měla být provedena. Je třeba pečlivě odebrat anamnézu, protože sociální a jazyková stagnace a/nebo regrese s rysy autismu bez motorického postižení nebo jiných fyzických rysů u dítěte mladšího tří let je typická pro regresi, která se vyskytuje přibližně u třetiny případů autismu. Jazyková regrese u dítěte staršího tří let by měla být postoupena k lékařskému posouzení. Pozdní autistická regrese po zdánlivě normálním vývoji (dětská dezintegrační porucha [CDD]) typicky zahrnuje kognitivní regresi, regresi kontroly střev a močového měchýře a behaviorální příznaky úzkosti a hyperaktivity.

Dítě s fyzickými příznaky a projevy včetně záchvatů vyžaduje další vyšetření nad rámec těchto pokynů.

Opoždění řeči, kognitivní opoždění, poruchy motorické koordinace nebo poruchy chování jsou běžnými projevy autismu, ale jsou to také běžné neurovývojové problémy a poruchy samy o sobě. Příznaky se často překrývají a výsledky jednotlivých testů samy o sobě (například výsledky testů řeči nebo motorické koordinace) nemusí tyto stavy odlišit. Nicméně postup odborníka s odbornými znalostmi, který tyto testy provádí, a zvážení diagnostických znaků autismu pomůže stanovit přesnou diagnózu.

Intelektové postižení je jedním z onemocnění, která se nejčastěji vyskytují společně s autismem a představují obtížnou diferenciální diagnózu u malých dětí. Důkazy ukazují, že platnost nástrojů specifických pro autismus pro získání anamnézy od informanta je omezená pod mentálním věkem 18 měsíců (viz kapitola 4 „Proces diagnostiky“). Diagnostika autismu je u osob s mentálním postižením často opožděná, ale rozlišení způsobu, jakým se dítě s autismem učí a komunikuje, má důležité důsledky pro budoucí management. Zvláštní rysy koexistujícího autismu u dítěte s mentálním postižením mohou naznačovat etiologickou diagnózu mentálního postižení, například fragilní X (viz kapitola 6 „Koexistující poruchy“).

V neposlední řadě se skupina tvůrců zdrojového KDP domnívala, že poruchy spojené s psychózou, včetně schizofrenie a bipolární poruchy, mohou být u některých jedinců potenciálně důležité pro diferenciální diagnostiku autismu.

Aby bylo možné určit důležité diferenciální diagnózy u každého jednotlivého dítěte/dospívajícího, u něhož se provádí diagnostické posouzení autismu, může být zapotřebí provést specifická hodnocení, pokud již nebyla provedena. Tato posouzení mohou také pomoci interpretovat zjištění z rozhovorů a pozorování specifických pro autismus (viz kapitola 4 „Proces diagnostiky“).

## 6. Hodnocení koexistujících poruch

Tato kapitola se zaměřuje na souběžné stavy, na které by měl každý zdravotník myslet, když u dítěte nebo dospívajícího probíhá diagnostické vyšetření autismu.

Existuje řada poruch nebo diagnóz, které se u dětí a dospívajících s PAS vyskytují ve vyšší míře a které se označují jako koexistující stavy. Tím se odlišují od jiných běžných zdravotních problémů a stavů, které postihují ostatní děti a dospívající. V některých případech mohou být také považovány za rizikové faktory (viz kapitola 3 „Po odeslání k diagnostice“) a mohou být také diferenciální diagnózou (viz kapitola 5 „Diferenciální diagnostika“). Důvody, proč se některé poruchy vyskytují u osob s autismem častěji, nejsou dobře známy.

Současné stavy mohou být buď léčitelné samy o sobě, nebo mohou mít vliv na dlouhodobý výsledek léčby dítěte nebo dospívajícího. Při zaměření na diagnózu autismu je možné zanedbat ostatní diagnostikovatelné stavy. Nejdůležitějšími koexistujícími stavy jsou ty, které se vyskytují nejčastěji, mají velký dopad na současnou kvalitu života nebo mohou ovlivnit budoucí vývoj dítěte/dospívajícího.

### Klinická otázka 9

**Jaké jsou běžné koexistující poruchy PAS, které by měly být zohledněny v rámci diagnostického procesu?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající s diagnózou PAS podle kritérií DSM-IV nebo MKN-10
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Poruchy, které koexistují s poruchami autistického spektra: duševní poruchy (porucha pozornosti s hyperaktivitou [ADHD], obsedantně kompulzivní porucha [OCD], úzkost; deprese, Tourettův syndrom, tikové poruchy); poruchy chování; další neurovývojové poruchy (poruchy řeči a jazyka, mentální postižení, poruchy koordinace, poruchy učení v oblasti počítání a čtení); zdravotní nebo neurologické poruchy (funkční gastrointestinální problémy, tuberózní skleróza; neurofibromatóza)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Prevalence dalších zdravotních poruch (včetně psychiatrických poruch) v populaci s PAS

### Doporučení č. 58

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
58. Zvažte, zda se u dítěte nevyskytuje některá z následujících poruch či projevů a v případě podezření na ně proveďte příslušná vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>Duševní poruchy a poruchy chování: <ul style="list-style-type: none"> <li>Porucha pozornosti s hyperaktivitou</li> <li>Úzkostné poruchy či fobie</li> <li>Afektivní poruchy (poruchy nálady)</li> <li>Opoziční vzdorovité chování</li> <li>Tiková porucha nebo Tourettův syndrom</li> <li>Obsedantně-nutková porucha</li> <li>Sebepoškozující chování</li> </ul> </li> <li>Další neurovývojové poruchy a potíže:</li> </ul>		DDP		DDP

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opožděný psychomotorický vývoj nebo mentální retardace</li> <li>○ Porucha motorických funkcí</li> <li>○ Specifické poruchy učení</li> <li>○ Poruchy řeči a jazyka</li> <li>● Kterákoliv z diagnóz uvedená v doporučení 57 v rámci diferenciální diagnostiky</li> <li>● Zdravotní nebo genetické poruchy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epilepsie a vývojové a epileptické encefalopatie</li> <li>○ Chromozomální poruchy</li> <li>○ Genetické abnormality, vč. syndromu fragilního X</li> <li>○ Tuberózní skleróza</li> <li>○ Svalová dystrofie</li> <li>○ Neurofibromatóza</li> </ul> </li> <li>● Funkční poruchy a potíže:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Problémy se stravováním, včetně restriktivních diet</li> <li>○ Inkontinence moči, enuréza</li> <li>○ Zácpa, změna střevních návyků, fekální inkontinence, enkopréza</li> <li>○ Zraková nebo sluchová porucha</li> </ul> </li> </ul>		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Skupina tvůrců zdrojového KDP sestavila seznam možných souběžných stavů a příznaků, které by měly být zahrnuty do přezkumu.

Do přehledu bylo zahrnuto celkem 38 studií. Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie a jejich kvalita byla hodnocena jako velmi nízká. Studie byly provedeny v Brazílii,<sup>135</sup> Kanadě,<sup>136</sup> České republice,<sup>137</sup> Finsku,<sup>138,139</sup> Francii,<sup>140–142</sup> Itálii,<sup>143–145</sup> Izraeli,<sup>146</sup> Nizozemsku,<sup>147</sup> Japonsku,<sup>148,149</sup> Portugalsku,<sup>150</sup> Švédsku,<sup>151</sup> Velké Británii,<sup>152–156</sup> USA,<sup>157–170</sup> Turecku<sup>171</sup> a Venezuele.<sup>172</sup> Jedna studie byla provedena jak v Evropě, tak v USA.<sup>173</sup>

Jedna studie zahrnovala děti předškolního věku<sup>164</sup> a tři studie děti mladšího školního věku.<sup>143,162,169</sup> Žádná studie nezahrnovala pouze děti středoškolského věku. Sedm studií zahrnovalo děti smíšeného předškolního a základního školního věku,<sup>136,141,151,152,157,170,172</sup> 13 studií zahrnovalo děti smíšeného základního a středního školního věku;<sup>135,139,140,142,144,147,150,153,156,159–161,163</sup> a 12 studií zahrnovalo všechny věkové skupiny.<sup>137,138,145,146,149,154,155,158,165,167,168,171</sup> Dvě studie zahrnovaly dospělé (věk nad 19 let).<sup>166,173</sup> Ve zbývajících studiích nebyl věk uveden.

Pouze jedna studie uváděla průměrné skóre inteligenčního kvocientu (IQ), ale podíl dětí s mentálním postižením nebyl uveden.<sup>163</sup> Čtrnáct studií uvedlo podíl dětí s mentálním postižením, ale nebyly uvedeny samostatné výsledky pro každou skupinu IQ.<sup>137,138,141,142,148,150,153,154,161,166,169–171,173</sup> Jedna studie zahrnovala pouze děti s mentálním postižením,<sup>145</sup> zatímco tři studie děti s mentálním postižením vyloučily.<sup>136,139,151</sup> Intelektivní schopnosti nebyly ve zbývajících studiích uvedeny.

Vzhledem k počtu souběžných stavů uvedených v tabulkách důkazů shrnují prohlášení o důkazech pouze údaje o nejčastějších stavech.

## Tabulky důkazů

Tabulka E6.1. shrnuje údaje o jednotlivých běžných koexistujících poruchách u dětí a dospívajících s autismem a tabulka E6.2. shrnuje údaje o dětech a dospívajících s poruchami autistického spektra (PAS) (obě tabulky viz Příloha E6). Údaje pro autismus byly zkoumány odděleny od údajů pro poruchy autistického spektra, protože se očekávalo, že některé koexistující stavy budou mít pro každou kategorii jinou míru prevalence, a proto by nebylo vhodné tyto údaje spojovat.

## Závěry z důkazů

### Závěry týkající se autismu

Všechny důkazy byly hodnoceny jako velmi nízké kvality.

#### Duševní poruchy a poruchy chování

Byly zjištěny údaje o prevalenci 12 stavů: ADHD, porucha přizpůsobení, problém s agresivitou, úzkost, problém s pozorností, bipolární porucha, deprese, emoční reaktivita, OCD, ODD, sebepoškozující chování a syndrom somatických obtíží. Zde jsou uvedeny pouze studie zkoumající prevalenci nejčastějších stavů.

Souhrnná prevalence ADHD byla 41 % (95% interval spolehlivosti [CI] 21, 63). Prevalence sebepoškozujícího chování byla 49 %, úzkosti 62 %, ODD 7 %, OCD 37 %, deprese 13 % a záchvatů 18 %.

#### Další neurovývojové poruchy

Byly zjištěny údaje o prevalenci tří stavů: jazykové problémy, mentální postižení, regrese a omezený zájem. Zde jsou uvedeny pouze studie zkoumající prevalenci mentálního postižení.

Souhrnná prevalence mentálního postižení byla 76 % (95% CI 61, 89).

#### Zdravotní nebo neurologické potíže

Byly zjištěny údaje o prevalenci 15 stavů: sluchové poruchy, epilepsie, gastrointestinální problémy, chromozomální abnormality, vrozené poruchy, genetické poruchy, motorické poruchy, obezita (index tělesné hmotnosti vyšší než [BMI] 95. centil), perinatální stav, problémy se spánkem, poruchy zraku, dětská mozková obrna, záchvaty, hydrocefalus a meningitida. Zde jsou uvedeny pouze studie zkoumající výskyt dětské mozkové obrny, problémů se spánkem, gastrointestinálních problémů, epilepsie, motorických problémů, zrakových deficitů a sluchových deficitů.

Souhrnná prevalence dětské mozkové obrny byla 5 % (95% CI 4, 6), problémů se spánkem 37 % (95% CI 11, 68), epilepsie 24 % (95% CI 8, 46), zrakových vad 7 % (95% CI 0, 26) a sluchových vad 3 % (95% CI 0, 9). Prevalence motorických problémů byla 13 % a gastrointestinálních problémů 3 %.

## Důkazy týkající se PAS

### Duševní poruchy a poruchy chování

Údaje o prevalenci byly zjištěny u 13 stavů: ADHD, porucha přizpůsobení/reaktivní attachment/posttraumatická stresová porucha, úzkost, porucha chování, bipolární porucha, porucha chování, deprese, mutismus, OCD, porucha opozičního vzdoru (ODD), psychotická porucha, tik

a Tourettův syndrom. Zde jsou uvedeny pouze studie zkoumající prevalenci ADHD, úzkosti, ODD, tiků, OCD, deprese, Tourettova syndromu a poruchy chování.

Souhrnná prevalence u dětí s poruchou autistického spektra pro různé stavy byla:

- ADHD: 45 % (95 % CI 24, 67)
- Úzkost: 27 % (95% CI 10, 49)
- Porucha opozičního vzdoru: 23 % (95% CI 6, 47)
- Tiky: 19 % (95 % CI 2, 47)
- OCD: 8 % (95% CI 2, 17)
- Deprese: 9 % (95% CI 3, 19)
- Tourettův syndrom: 12 % (95% CI 2, 28)
- Poruchy chování: (95% CI 0, 9).

### Další neurovývojové poruchy

Údaje o prevalenci byly zjištěny pro čtyři stavy: poruchy komunikace, jazykové problémy, mentální postižení a regrese. Zde je uvedeno pouze devět studií zkoumajících prevalenci mentálního postižení.

Souhrnná prevalence mentálního postižení byla 65 % (95% CI 38, 87).

### Zdravotní nebo neurologické potíže

Údaje o prevalenci byly zjištěny pro 17 stavů: dětská mozková obrna, hydrocefalus, astma, sluchové vady, chromozomální abnormality, vrozené vady, epilepsie, záchvaty, febrilní křeče, gastrointestinální problémy, genetická porucha, porucha mitochondriálního dýchacího řetězce, motorické postižení, obezita (BMI vyšší než 95. centil), problémy se spánkem, zrakové vady a porucha vylučování. Zde jsou uvedeny pouze studie zkoumající výskyt dětské mozkové obrny, epilepsie, záchvatů, gastrointestinálních problémů, problémů se spánkem, motorických problémů, zrakových deficitů a sluchových deficitů.

Souhrnná prevalence těchto stavů byla:

- Mozková obrna: 5 % (95% CI 1, 13)
- Problémy se spánkem: 61 % (95% CI 31, 88)
- Epilepsie: 15 % (95% CI 7, 26)
- Záchvaty: 5 % (95% CI 2, 69)
- Motorické problémy: 25 % (95% CI 0, 75)
- Zrakové deficity: 6 % (95% CI 0, 21)
- Sluchové deficity: 8 % (95% CI 1, 20)

Prevalence gastrointestinálních problémů byla 62 %.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Skupina tvůrců zdrojového KDP se dohodla na specifických kritériích, zda by se nemoc nebo symptom měly považovat za koexistující stav s autismem. Uvedené stavy musely mít alespoň jednu z následujících charakteristik:

- Zdokumentovaná míra výskytu tohoto onemocnění u dětí a dospívajících s autismem je vyšší než v běžné populaci.
- Pravděpodobně bude mít prospěch z vhodného zásahu (zásahů).
- Bude mít pravděpodobně významný dopad na kvalitu života.

Skupina tvůrců zdrojového KDP rovněž zvážila snadnost diagnózy, definovanou jako diagnostická přesnost, a nákladovou efektivitu léčby daného stavu, pokud byl zjištěn.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Identifikace důležitých koexistujících stavů je klinicky přínosná, protože může ovlivnit způsob péče o dítě ve všech aspektech diagnostického procesu a následné léčby a podpory. Systematické zjišťování koexistujících stavů by mělo být součástí každého klinického hodnocení dítěte nebo dospívajícího s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem, protože jsou známy různé stavy spojené s autismem, které, pokud nejsou rozpoznány, mohou mít dopad na blaho dítěte/dospívajícího. Identifikace dalších poruch u dítěte s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem přispívá k pochopení profilu silných a slabých stránek jedince a poskytuje informace pro intervenci. Některé stavy vyžadují specifický lékařský zásah nebo úpravu celkové strategie léčby. Může to také vést k identifikaci dalších členů rodiny s daným onemocněním a mít důsledky pro genetické poradenství.

Dostupné důkazy ukazují, že u dětí a dospívajících s autismem se může vyskytovat celá řada poruch a příznaků. Skupina tvůrců zdrojového KDP vzala v úvahu možnou újmu spojenou s posuzováním dítěte nebo dospívajícího z hlediska koexistujících stavů, což zahrnuje prodloužení diagnostického posouzení specifického pro autismus. Vyhledávání koexistujících stavů vedle autismu by mohlo způsobit utrpení dítěti nebo dospívajícímu a jejich rodičům nebo pečovatelům. Ve všech fázích cesty k autismu lze riziko takových potíží zmírnit dobrou komunikací a těsným zapojením dítěte nebo dospívajícího a jeho rodičů nebo pečovatelů do procesu. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že celkově potenciální přínosy včasné identifikace koexistujících stavů převažují nad možnými škodami.

### Ekonomická efektivita

Klinické posouzení za účelem zjištění důkazů o souběžném stavu může významně prodloužit dobu potřebnou pro klinické posouzení dítěte nebo dospívajícího s podezřením na autismus. Vzhledem k možným přínosům rozpoznání koexistujících stavů se skupina tvůrců zdrojového KDP domnívala, že se pravděpodobně jedná o nákladově efektivní využití času zdravotnického pracovníka. Dodatečné posuzování koexistujících stavů je však nákladově efektivní pouze tehdy, pokud lze dodatečné náklady (včetně posouzení provedených u osob, u nichž se ukáže, že stavem netrpí) odůvodnit zdravotním přínosem včasné identifikace a léčby. Nebyly zjištěny žádné důkazy, které by podpořily, nebo vyvrátily nákladovou efektivitu včasné identifikace koexistujících stavů.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se však shodla na tom, že využívání zdrojů zdravotní péče k vyhledávání vzácných onemocnění u osob bez klinických projevů, které by naznačovaly jejich přítomnost, nelze odůvodnit. Kromě toho by nemělo být prováděno hodnocení dítěte nebo dospívajícího z hlediska souběžně existujících stavů, pro které neexistuje žádná užitečná léčba, protože takové hodnocení nepřináší žádné zlepšení zdravotního stavu. Všechny stavy na seznamu koexistujících stavů, na nichž se shodla skupina tvůrců zdrojového KDP, jsou důležité, protože buď existuje specifická léčba s prokázanou účinností, nebo vyžadují podporu a léčbu s klinicky významným přínosem pro jedince. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že identifikace důležitých koexistujících stavů a provádění dalších hodnocení těchto stavů na základě klinického posouzení by pravděpodobně bylo nákladově efektivním využitím zdrojů zdravotnického systému.

### Kvalita důkazů

Pokud bylo pro jeden stav nebo symptom identifikováno více studií, odhady prevalence se značně lišily. To odráží jak rozdíly ve studovaných populacích, tak rozdíly ve způsobech, jakými byly koexistující stavy identifikovány. Důkazy o prevalenci shrnuté v literatuře se značně liší a nejsou vyčerpávající.

Studie byly celkově nedostatečné a chyběla replikace zjištění napříč studiemi, stejně jako nedostatečné hlášení důležitých koexistujících stavů. Skupina tvůrců zdrojového KDP nebyla schopna posoudit, nakolik jsou studie vzájemně srovnatelné a zda odrážejí běžnou klinickou praxi ve Velké Británii. V některých případech (např. u mentálního postižení) byla souhrnná statistika prevalence v rozporu s klinickými zkušenostmi členů skupiny tvůrců zdrojového KDP, ačkoli v tomto konkrétním případě také konstatovali, že intervaly spolehlivosti pro všechny děti s poruchou autistického spektra (na rozdíl od autismu) jsou široké, a proto skutečná hodnota bude ležet v tomto rozmezí.

### Další fakta hodná zřetele

Termíny použité pro stavy v tabulce jsou převzaty přímo z literatury s výjimkou případů, kdy skupina tvůrců zdrojového KDP považovala za vhodný obecnější termín. Například „porucha nálady“ je výklad skupiny tvůrců zdrojového KDP na základě důkazů pro depresi a genetické poruchy namísto genetických abnormalit. Rovněž jsou zde použity termíny „záchvat“ a „epilepsie“, ačkoli ve studiích jsou použity jiné termíny.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že při posuzování dítěte nebo dospívajícího s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem by měl zdravotnický pracovník vždy zvážit možnost souběžného onemocnění a měl by s ohledem na to provést příslušná systematická klinická šetření. To by mělo identifikovat přítomný problém a veškerou relevantní anamnézu.

Skupina tvůrců zdrojového KDP poznamenala, že komunikační obtíže spojené s autismem mohou zvýšit riziko, že souběžné onemocnění zůstane neodhaleno. Mohlo by například dojít k přehlédnutí funkčních duševních obtíží. Skupina tvůrců zdrojového KDP doporučila, aby byla zvláštní pozornost věnována informacím z jiných zdrojů (včetně přímého pozorování dítěte/dospívajícího) a v různých prostředích.

Skupina tvůrců zdrojového KDP si byla vědoma toho, že zdravotničtí pracovníci upozornili na možnost, že poruchy příjmu potravy mohou být koexistujícím stavem s autismem, ale v současné době nejsou

důkazy dostatečně silné a klinický názor skupiny tvůrců zdrojového KDP byl ten, že by tato porucha neměla být uvedena jako koexistující stav, který by měl být systematicky vyhledáván.

## 7. Lékařská vyšetření

Autismus je klinický syndrom, u kterého je diagnóza založena na přítomnosti určitých vývojových a/nebo behaviorálních rysů. Je známo, že řada poruch se u osob s autismem vyskytuje častěji než v běžné populaci (viz kapitola 6 „Koexistující poruchy“). Některé z těchto koexistujících stavů mohou být, pokud jsou přítomny, považovány za příčinu autismu.

V této kapitole je věnována pozornost úloze lékařských vyšetření, která mohou identifikovat příčinné stavy, konkrétně elektroencefalografii (EEG), zobrazovací metodám mozku (magnetická rezonance [MRI], počítačová tomografie [CT]) a laboratorním testům krve a moči včetně genetických vyšetření.

Jedním z problémů je správná interpretace abnormálních výsledků. U některých vyšetření nemusí „abnormální výsledek“ ukazovat na konkrétní rozpoznanou poruchu a nemusí mít důsledky pro léčbu. V případě EEG se mohou abnormality vyskytovat častěji u dětí a dospívajících s autismem než v běžné populaci, ale nemusí jít o důkaz epilepsie. Kromě toho neexistuje standardizovaná definice toho, co představuje „abnormální“ EEG, což vede k možným rozdílům ve vykazování mezi jednotlivými studii. Je třeba zvážit přítomnost, či nepřítomnost přínosu EEG jako součásti diagnostického posouzení epilepsie. Stejně tak drobné strukturální abnormality, které mohou být zaznamenány při zobrazování mozku, nemusí nutně souviset s rozpoznanou poruchou nebo klinickými důsledky. Stejně jako u EEG neexistuje standardizovaná metoda, jak se dohodnout na tom, co představuje abnormální vyšetření, a to může způsobit rozdíly v hlášení.

Je známo, že u pacientů s autismem se výrazně častěji vyskytují různé genetické poruchy, například syndrom fragilního X a tuberózní skleróza. Nedávno genetická vyšetření odhalila další abnormality, které se u osob s autismem vyskytují častěji, ale nejsou spojeny se známým syndromem. Situace se dále komplikuje v souvislosti s genetikou, kdy v některých případech mohou varianty genů zvyšovat riziko autismu, ale jednotlivě přinášejí jen velmi malé riziko, zatímco v jiných případech mohou genetické abnormality hrát hlavní příčinnou roli. Identifikace druhé skupiny genetických abnormalit může být důležitá pro genetické poradenství.

Typ a rozsah prováděných genetických šetření se značně liší. Navíc se jedná o oblast, kde se technologie rychle mění a nové techniky jsou schopny identifikovat jemnější abnormality, než bylo možné zjistit v dřívějších studiích. Problémem identifikace jemnějších abnormalit však je, že jejich klinický význam jako příčiny autismu je více nejistý.

Přehled důkazů je rozdělen do dvou částí: data o abnormálních výsledcích u dětí nebo dospívajících s autismem podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10) a Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch DSM-IV-TR čtvrté vydání (revize textu) (DSM-IV-TR) diagnostických kritérií nebo poruch autistického spektra (PAS); a data o abnormálních výsledcích u dětí nebo dospívajících se stavem identifikovaným na základě biomedicínského šetření.

## Klinická otázka 10

**Jaká vyšetření by měla být součástí diagnostického procesu? Kdy by měla být provedena, u kterých podskupin a v jakém pořadí?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti diagnostikované s PAS podle DSM-IV nebo MKN-10
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Fyzikální vyšetření (tuberózní skleróza, vrozené anomálie neurofibromatózy atd.), strukturální vyšetření mozku (MRI, EEG atd.), genetická vyšetření (syndrom fragilního X, karyotyp atd.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	NA
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Počet/procento abnormálních výsledků; počet/procento dětí/dospívajících, u nichž byl biomedicinským vyšetřením zjištěna nebo potvrzena PAS (potenciální nebo skutečná)

## Doporučení č. 59

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
59. V rámci procesu diagnostiky PAS neprovádějte rutinně žádná lékařská vyšetření, ale zvažte v individuálních případech a na základě fyzikálního vyšetření, klinického úsudku a profilu dítěte následující: <ul style="list-style-type: none"> <li>genetické testy dle zvážení vašeho lékařského genetika, vyskytnou-li se specifické dysmorfické rysy, vrozené anomálie a/nebo známky poruchy učení (intelektu),</li> <li>elektroencefalografie, pokud existuje podezření na epilepsii.</li> </ul>	DDP		DDP	

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Ve všech případech se jednalo o observační nekontrolované studie.

### EEG

Dvacet čtyři studií (ve 26 publikacích) se zabývalo použitím EEG u dětí nebo dospívajících s autismem nebo poruchou autistického spektra: Tyto studie pocházely z Itálie,<sup>143,174–177</sup> Brazílie,<sup>178,179</sup> Kanady,<sup>180,181</sup> České republiky,<sup>137,182</sup> Izraele,<sup>183,184</sup> Spojeného království,<sup>185</sup> Japonska,<sup>149,186</sup> Indie,<sup>187</sup> Turecka<sup>171,188</sup> a USA.<sup>189–195</sup>

V šesti studiích se EEG používalo rutinně,<sup>144,174,180,181,183,184,189</sup> zatímco ve třech studiích se EEG provádělo na základě klinického posouzení.<sup>178,179,190,191</sup> Ve zbývajících 15 studiích bylo EEG vyšetření prováděno pro výzkumné účely.<sup>137,149,171,175–177,182,185–188,192–195</sup> Jedna z těchto studií vyloučila děti s anamnézou záchvatů.<sup>185</sup> Všechny ostatní studie neuváděly vyloučení dětí na základě klinické epilepsie.

Osm studií zkoumalo EEG u dětí nebo dospívajících s autismem.<sup>143,149,176,184,185,187,192,195</sup> Pět z těchto studií zahrnovalo děti s regresí<sup>143,176,184,185,192</sup> a dvě studie zahrnovaly děti s mentálním postižením.<sup>143,176</sup>

Dvacet čtyři studií se zabývalo EEG u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra.<sup>137,171,174,176–183,186,188–191,193,194</sup> Šest studií zahrnovalo děti s regresí<sup>137,177,182,183,193,194</sup> (jedna

srovnávala děti se samotnou jazykovou regresí s dětmi s autistickou i jazykovou regresí)<sup>193</sup> a dvě studie zahrnovaly děti s mentálním postižením.<sup>182,196</sup>

## Strukturální vyšetření mozku

### Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI)

Deset studií s celkem 888 účastníky zkoumalo použití magnetické rezonance (MRI) u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra. Studie pocházely ze Spojeného království,<sup>185</sup> Itálie,<sup>174</sup> Francie,<sup>197</sup> USA,<sup>189–191</sup> Indie,<sup>187</sup> Izraele,<sup>184</sup> Kanady<sup>180,181</sup> a Turecka.<sup>171</sup> Ve dvou studiích byli vyšetřeni všichni účastníci,<sup>174,189</sup> v pěti studiích bylo vyšetření provedeno na základě klinického posouzení<sup>180,181,184,185,190,191</sup> a ve třech studiích bylo vyšetření provedeno pro výzkumné účely.<sup>171,187,197</sup>

Čtyři studie zkoumaly výsledky vyšetření magnetickou rezonancí u dětí nebo dospívajících s autismem.<sup>184,185,187,197</sup> Dvě studie zahrnovaly děti nebo dospívající s regresí<sup>184,185</sup> a jedna studie zahrnovala děti s mentálním postižením.<sup>197</sup>

Šest studií (ze sedmi publikací) zkoumalo magnetickou rezonanci u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra.<sup>171,174,180,181,189–191</sup> Žádná studie neuváděla analýzy podskupin ani pro regresi, ani pro mentální postižení.

### Počítačová tomografie (počítačová axiální tomografie [CAT]/CT/pozitronová emisní tomografie [PET]/jednotlivá fotonová emisní počítačová tomografie [SPECT])

Pět studií s celkem 359 účastníky zkoumalo použití počítačové tomografie u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra. Tyto studie pocházely z Brazílie,<sup>178,179</sup> Kanady,<sup>180,181</sup> Izraele,<sup>184</sup> Indie<sup>187</sup> a USA.<sup>191</sup> Ve čtyřech studiích byla vyšetření provedena na základě klinického posouzení.<sup>178–181,184,191</sup> Jedna studie zkoumala počítačovou tomografii pro výzkumné účely.<sup>187</sup>

Dvě studie zkoumaly počítačovou tomografii u dětí nebo dospívajících s autismem.<sup>184,187</sup> Jedna studie zahrnovala děti nebo dospívající s regresí.<sup>184</sup> Žádná studie neuváděla podskupiny s mentálním postižením.

Tři studie (z pěti publikací)<sup>178–181,191</sup> zkoumaly počítačovou tomografii u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra. Žádná studie neuváděla analýzy podskupin pro regresi ani pro mentální postižení.

## Metabolické testy

Dvanáct studií (ze 14 publikací) z USA,<sup>189–191</sup> Itálie,<sup>143,174</sup> Izraele,<sup>184</sup> Portugalska,<sup>150</sup> České republiky,<sup>137</sup> Francie,<sup>197</sup> Spojeného království,<sup>198</sup> Kanady<sup>180,181</sup> a Brazílie<sup>178,179</sup> zkoumalo použití metabolických testů u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra. Jedna studie byla určena pro výzkumné účely.<sup>198</sup> V šesti studiích byli testováni všichni účastníci,<sup>143,150,174,178,179,189,197</sup> zatímco v dalších pěti studiích byly testy prováděny na základě klinického posouzení.<sup>137,180,181,184,190,191</sup> Tři studie neuváděly konkrétní použité testy.<sup>174,180,181,189</sup>

Dvě studie uváděly screening vrozených metabolických vad, ale neuváděly žádné další podrobnosti.<sup>137,178,179</sup> Jedna studie uvedla, že metabolické stanovení zahrnovalo stanovení hladiny amoniaku, aminokyselin, kyseliny mléčné a pyrohroznové v krvi a organických kyselin v moči.<sup>184</sup> Jiná

studie uváděla, že metabolické testy hledají poruchy aminokyselin a organických kyselin, oligosacharidů a mukopolysacharidy, purinové a pyrimidinové poruchy, poruchy metabolismu kreatinu a vrozené glykosylační choroby.<sup>150</sup> Třetí studie vyšetřovala aminokyseliny v séru a moči.<sup>143</sup> Čtvrtá použila screening vrozených vad moči/plazmy.<sup>190</sup> Pátá studie vyšetřovala aminokyseliny v plazmě a organické kyseliny v moči.<sup>191</sup> Poslední studie zkoumala analýzu aminokyselin a organických kyselin v plazmě a moči, kvantifikaci glykoaminoglykanů v moči, oligosacharidy v moči, analýzu purinů a pyrimidinů a analýzu kreatinguanoacetátu v moči.<sup>197</sup>

Tři studie zkoumaly metabolické testy u dětí a dospívajících s autismem.<sup>143,184,197</sup> Jedna studie zahrnovala děti a dospívající s regresí.<sup>184</sup> Žádná studie neuváděla podskupiny s mentálním postižením.

Devět studií (z 11 publikací) zkoumalo metabolické testy u dětí a dospívajících s poruchou autistického spektra.<sup>137,150,174,178–180,189–191,198,199</sup> Žádná studie neuváděla analýzy podskupin ani pro regresí, ani pro mentální postižení.

### Krevní testy

Čtyři studie z USA<sup>189,200</sup> a Itálie<sup>143,201</sup> zkoumaly použití různých krevních testů u dětí nebo dospívajících s poruchou autistického spektra. V jedné studii byl účastníkům zjišťován kompletní krevní obraz a krevní chemie,<sup>143</sup> zatímco ve druhé studii byla zjišťována hladina kyseliny močové v séru.<sup>189</sup> Ve zbývajících dvou studiích byli účastníci vyšetřeni na sérový imunoglobulin E (IgE) nebo na mykoplazmu, chlamydie pneumonie a lidský herpesvirus 6 (HHV-6) pro výzkumné účely.<sup>200,201</sup>

Dvě studie zkoumaly krevní testy u dětí a dospívajících s autismem<sup>143,201</sup> a dvě studie zkoumaly krevní testy u dětí a dospívajících s poruchou autistického spektra.<sup>189,200</sup> Žádná studie neuváděla analýzy podskupin pro regresí ani pro mentální postižení.

### Testy z moči

Dvě studie z USA<sup>189</sup> a Finska<sup>138</sup> zkoumaly použití testů moči u dětí a dospívajících s poruchou autistického spektra. Ve dvou studiích byli všichni účastníci testováni rutinně<sup>138,189</sup> a nebyly identifikovány žádné studie týkající se dětí testovaných na základě klinického posouzení nebo na základě výzkumu. Jedna studie neuváděla použitý test,<sup>138</sup> zatímco druhá zkoumala hladinu kyseliny močové.<sup>189</sup>

Jedna studie zkoumala testy moči u dětí a dospívajících s autismem<sup>138</sup> a další studie<sup>189</sup> zkoumala testování moči u dětí a dospívajících s poruchou autistického spektra. Žádná ze studií neuváděla analýzy podskupin pro regresí ani pro mentální postižení.

### Genetické testy

Patnáct studií z Brazílie,<sup>178,179,202</sup> Kanady,<sup>180,181,203</sup> Finska,<sup>138</sup> Francie,<sup>173</sup> Izraele,<sup>184</sup> Itálie,<sup>174,175</sup> Tchajwanu<sup>204</sup> a USA<sup>166,189,190,205,206</sup> zkoumalo genetické testy. Ve třech studiích byla genetická vyšetření prováděna jako součást rutinního testování.<sup>138,174,189</sup> Pět studií uvádělo testování na základě klinického posouzení<sup>180,181,184,190,203,205</sup> a sedm studií uvádělo testování pro výzkumné účely.<sup>166,173,175,178,179,202,204,206</sup>

Použité testy buď nebyly uvedeny, nebo byly uvedeny jako:

- 17p11 fluorescenční in situ hybridizace (FISH)<sup>189</sup>

- Komparativní genomová hybridizace (CGH-array)<sup>191</sup>
- Chromozomální microarray<sup>166</sup>
- Chromozomální<sup>191</sup>
- Chromozom 15<sup>189</sup>
- Cytogenetická analýza<sup>178,179,205,207</sup>
- DNA<sup>150,166,208</sup>
- FISH<sup>190,202</sup>
- Molekulární analýza<sup>202</sup>
- Kultivace buněk v médiu s nedostatkem kyseliny listové / southern blot analýza<sup>184</sup>
- Syndrom fragilního X<sup>209</sup>
- Páskové chromozomy G<sup>208</sup>
- G-pruhový karyotyp<sup>166</sup>
- Genetické<sup>137,180</sup>
- DNA s vysokým rozlišením<sup>174</sup>
- Karyotyp<sup>178,179,185,203,209</sup>
- Molekulární cytogenetika<sup>174</sup>
- Molekulární/genetické vyšetření<sup>190</sup>
- Analýza polymerázovou řetězovou reakcí<sup>202</sup>
- Chromozomy v prometafázi (karyotyp)<sup>189</sup>
- Sekvenování genu pro fosfatázový a tenzinový homolog (PTEN)<sup>191</sup>
- Sekvenování Rettova genu<sup>191</sup>

Pět studií zkoumalo genetické testy u dětí a dospívajících s autismem<sup>138,184,204–206</sup> a deset studií (z 12 publikací) zkoumalo genetické testy u dětí a dospívajících s poruchou autistického spektra.<sup>166,173–175,178–181,189,191,202,203</sup> Žádná studie neuváděla analýzy podskupin pro regresi ani pro mentální postižení.

### Tabulky důkazů

Tabulky E7.1. a E7.2. uvádějí procentuální podíl dětí či dospívajících s autismem nebo poruchou autistického spektra s abnormálními výsledky lékařských vyšetření.

Tabulky E7.3. a E7.4. uvádějí procentuální podíl dětí nebo dospívajících s autismem nebo poruchou autistického spektra, u nichž byl stav zjištěn nebo potvrzen lékařským vyšetřením.

Všechny čtyři tabulky viz Příloha E7.

Ve všech tabulkách jsou výsledky rozděleny podle důvodu, proč bylo vyšetření provedeno: rutinně, na základě klinického posouzení nebo jako součást výzkumné studie.

### Závěry z důkazů

#### Závěry týkající se důkazů o abnormálních výsledcích u dětí nebo dospívajících s autismem nebo poruchou autistického spektra

Všechny důkazy byly hodnoceny jako velmi nízké kvality.

## EEG

Pokud bylo EEG prováděno rutinně, mělo abnormální výsledky 11 % dětí s autismem (95% interval spolehlivosti [CI] 6, 63) a 7 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 0, 25).

Pokud bylo EEG provedeno na základě klinického posouzení, mělo 10 % dětí s poruchou autistického spektra abnormální výsledky (95% CI 2, 21). Žádná studie neuváděla EEG na základě klinického úsudku u dětí s autismem.

Když bylo EEG provedeno pro výzkumné účely, mělo abnormální výsledky 47 % dětí s autismem (95% CI 20, 76) a 40 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 31, 49).

## Strukturální vyšetření mozku

### Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI)

Tam, kde se MRI prováděla rutinně, měly 3 % dětí s poruchou autistického spektra abnormální výsledky (95% CI 1, 7). Žádná studie nezkoumala MRI prováděnou rutinně u dětí s autismem.

Ze studií zkoumajících MRI provedenou na základě klinického posudku nemělo žádné z dětí s autismem a 2 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 0, 8) abnormální výsledky.

Při vyšetření magnetickou rezonancí pro výzkumné účely mělo abnormální výsledky 29 % dětí s autismem (95% CI 7, 59) a 12 % dětí s poruchou autistického spektra.

### CT/CAT/PET/SPECT

Pro rutinně prováděné CT/CAT/PET/SPECT nebyly identifikovány žádné studie.

U CT/CAT/PET/SPECT provedených na základě klinického posouzení nemělo žádné z dětí s autismem a 7 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 2, 38) abnormální výsledky.

U výzkumných CT/CAT/PET/SPECT mělo 32 % dětí s autismem abnormální výsledky. Nebyla zjištěna žádná studie týkající se CT/CAT/PET/SPECT u dětí s poruchou autistického spektra.

### Metabolické testy

V rutinně prováděných metabolických testech u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra nebyly zjištěny žádné abnormální výsledky.

U testů prováděných na základě klinického posouzení nemělo žádné z dětí s autismem a 2 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 0, 6) abnormální výsledky.

U metabolických testů založených na výzkumu nebyly zjištěny žádné studie u dětí s autismem. V jedné studii dětí s poruchou autistického spektra mělo 100 % dětí abnormální výsledky.

### Krevní testy

V jedné studii rutinně prováděných testů nemělo žádné z dětí s autismem a 3 % dětí s poruchou autistického spektra abnormální výsledky.

Nebyly zjištěny žádné studie týkající se krevních testů prováděných na základě klinického posouzení.

V případě krevních testů založených na výzkumu mělo 21 % dětí s autismem a 58 % dětí s poruchou autistického spektra abnormální výsledky.

## Testy z moči

Při rutinním provádění testů moči u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra nebyly zjištěny žádné abnormální výsledky.

Nebyly identifikovány žádné studie pro testy moči prováděné na základě klinického úsudku nebo výzkumné testy moči.

## Genetické testy

Při rutinně prováděném genetickém testování mělo abnormální výsledky 12 % dětí s autismem a 14 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 7, 22).

Pokud byly testy nařízeny na základě klinického posouzení, 3 % dětí s autismem (95% CI 2, 4) a 4 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 1, 8) mělo abnormální výsledky.

Ve výzkumných studiích mělo abnormální výsledky 5 % dětí s autismem (95% CI 1, 27) a 11 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 3, 23).

## Důkazy o stavech zjištěných nebo potvrzených lékařským vyšetřením u dětí nebo dospívajících s autismem nebo poruchou autistického spektra

Všechny důkazy byly hodnoceny jako velmi nízké kvality. Výsledky analýzy podskupin jsou uvedeny pouze v případě, že byly identifikovány důkazy.

## EEG

### Všechny studie

U rutinně objednaného EEG byla u 4 % dětí s autismem (95% CI 2, 26) a 7 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 0, 24) zjištěna nebo potvrzena klinická diagnóza (u 6 dětí klinická epilepsie, u 16 dětí epilepsie a u dvou dětí Landau-Kleffnerův syndrom).

EEG provedené na základě klinického posouzení nevedlo ke stanovení klinické diagnózy u žádného z dětí s autismem, ale u 4 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 1, 11; 6 dětí s poruchou autistického spektra mělo klinickou epilepsii, 2 generalizovanou epileptiformní aktivitu, 3 měly nespecifikovanou generalizovanou dezorganizaci a 2 měly nespecifikovanou hemisferální dezorganizaci).

EEG na základě výzkumu vedlo ke stanovení klinické diagnózy u 24 % dětí s autismem (95% CI 10, 41) a u 23 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 14, 34) (742 dětí mělo epilepsii, 49 dětí mělo epileptiformní abnormality, 41 dětí mělo záchvatovou poruchu, 146 dětí mělo epilepsii/epileptiformní abnormality/záchvaty a 25 dětí mělo Landau-Kleffnerův syndrom).

### Analýza podskupin dětí s regresí

Kombinovaná míra klinické epilepsie u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra byla vyšší u dětí s regresí než u dětí bez regrese. U dětí s poruchou autistického spektra s regresí bylo zvýšené riziko epilepsie (poměr šancí [OR] = 1,52, 95% CI 1,10, 2,09).

Jedna studie uvádí, že samotná jazyková regrese měla zvýšený poměr šancí na rozvoj záchvatů (OR = 4,5, 95% CI 1,6, 12,5) ve srovnání s jazykovou regresí s autistickou regresí.

## Analýza podskupin dětí s mentálním postižením

Z dětí s mentálním postižením mělo 22,9 % (83 z 362) klinickou epilepsii ve srovnání s 10,3 % (4 z 39) dětí bez mentálního postižení. Děti s mentálním postižením měly v těchto čtyřech studiích zvýšené riziko klinické epilepsie (OR = 2,45, 95% CI 0,85, 7,13).

### MRI

Rutinně prováděná magnetická rezonance vedla ke stanovení klinické diagnózy u 3 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 1, 7; u dvou byla zjištěna makrokranie/částečná ageneze corpus callosum a u jednoho tuberózní skleróza). U dětí s autismem nebyla identifikována žádná studie.

U dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra nebyly na základě klinického posouzení ani na základě výzkumu zjištěny žádné patologické nálezy na MRI.

### CT/CAT/PET/SPECT

Pro rutinně prováděné nebo výzkumné CT/CAT/PET/SPECT nebyly identifikovány žádné studie. U testů prováděných na základě klinického posouzení nebyly identifikovány žádné patologické nálezy ani u autismu, ani u poruch autistického spektra.

### Metabolické testy

U běžně prováděných testů u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra nebyly zjištěny žádné klinické nálezy.

Metabolické testy provedené na základě klinického posouzení nevedly ke stanovení klinické diagnózy u žádného z dětí s autismem a u 1 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 0, 6; 14 mělo hyperlaktacidémií).

Metabolické testy založené na výzkumu vedly ke stanovení klinické diagnózy u 100 % dětí s poruchou autistického spektra (56 dětí mělo indolyl- 3-akryloylglycin). U dětí s autismem nebyly provedeny žádné studie.

### Krevní testy

Rutinně prováděné krevní testy nevedly ke stanovení klinické diagnózy u žádného z dětí s autismem, ale u 3 % dětí s poruchou autistického spektra ano (u jednoho byla zjištěna kyselina močová v séru). Nebyly identifikovány žádné studie pro krevní testy založené na klinickém posouzení u autismu ani u poruch autistického spektra. Krevní testy založené na výzkumu vedly ke stanovení klinické diagnózy u 21 % dětí s autismem a 58 % dětí s poruchou autistického spektra (u 28 dětí byla zjištěna mykoplazmata, chlamydie pneumonie nebo HHV-6 a u 9 dětí byl výsledek testu IgE vyšší než 200 Ku/l [kilo mezinárodních jednotek na litr]).

### Testy z moči

Nebyly identifikovány žádné studie pro testy moči prováděné na základě klinického úsudku nebo pro výzkumné testy moči u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra. Stejně tak nebyly nalezeny žádné výsledky patologických nálezů z rutinně prováděných testů moči u dětí s autismem nebo poruchou autistického spektra.

## Genetické testy

Rutinně prováděné genetické testy vedly ke stanovení klinické diagnózy u 9 % dětí s autismem a u 14 % (95% CI 7, 22) dětí s poruchou autistického spektra. Genetické testy provedené na základě klinického posouzení vedly ke stanovení klinické diagnózy u 3 % dětí s autismem (95% CI 2, 4) a u 3 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 1, 7). Genetické testy založené na výzkumu vedly ke stanovení klinické diagnózy u 4 % dětí s autismem (95% CI 0, 21) a 10 % dětí s poruchou autistického spektra (95% CI 2, 24).

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že důležitým výsledkem je:

- Pokud rutinní testování osob s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem odhalí jedno nebo více netušených souběžných onemocnění.
- Pokud selektivní testování (na základě klinického posouzení) osob s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem potvrdí podezření na koexistující onemocnění.
- Pokud rutinní testování osob s podezřením na autismus odhalí alternativní poruchu, která by vysvětlovala příznaky, a tím pomůže vyloučit autismus.
- Pokud selektivní testování (na základě klinického úsudku) u osob s podezřením na autismus odhalí alternativní poruchu, která by vysvětlovala příznaky, a tím pomůže vyloučit autismus.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Důkazy se výsledky zabývaly konkrétního testu nebo vyšetření. Výtěžnost testu je pravděpodobnost, že na základě abnormálního výsledku bude zjištěn nebo potvrzen klinicky významný výsledek. Výtěžnost se určuje na základě zkoumání výsledků testů provedených u dětí a dospívajících s potvrzeným autismem. Na základě těchto důkazů skupina tvůrců zdrojového KDP extrapolovala závěry o užitečnosti těchto testů při identifikaci koexistujících stavů nebo alternativní (neautistické) diagnózy u osob, u nichž je podezření na autismus.

## EEG

Obvyklým důvodem pro provedení EEG je podpořit diagnózu epilepsie, pokud je na ni klinické podezření. Děti a dospívající s autismem mají ve srovnání s běžnou populací zvýšené riziko epilepsie. U dětí s autismem a buď mentálním postižením, nebo regresí může být výskyt epilepsie ještě vyšší.

Riziko poškození spojené s provedením EEG je minimální. Jedná se však o časově náročné vyšetření a pro některé děti a dospívající s autismem může být spolupráce obtížná. Vyšetření též může být stresující a v některých případech může vést k nedostatečné spolupráci. Bez spolupráce může být záznam EEG nekvalitní a jeho interpretace může být obtížná či nemožná.

Část jedinců v běžné populaci má abnormality EEG, i když netrpí klinickou epilepsií. Nevyžadují antikonvulzivní léčbu. Několik studií zjistilo, že děti s autismem mají v EEG epileptiformní abnormality, ale pokud se u nich neobjeví klinické projevy epilepsie, léčba by neměla být indikována. Z toho vyplývá, že EEG by bylo nutné provést pouze v případě podezření na epilepsii na základě klinického posouzení.

Vzácně, avšak významně, může epileptická encefalopatie způsobit regresi, což je důležité vzít v úvahu při diferenciální diagnostice autistické regrese. Epileptická encefalopatie u dětí mezi 1. a 2. rokem (běžný věk pro autistickou regresi) je spojena s kognitivní regresí a často i s ataxií, na rozdíl od autistické regrese, kde jsou při regresí zachovány motorické schopnosti a autistické příznaky jsou nejzřetelnější. U dětí se vzácným stavem epileptické encefalopatie známým jako Landau-Kleffnerův syndrom se obvykle objevuje ve věku nad 3 roky. Hlavním příznakem Landau-Kleffnerova syndromu je regrese řeči, ale mohou být přítomny i příznaky chování a zjevná epilepsie může chybět. Diagnózu epileptické encefalopatie podporuje nález abnormálního EEG, které se zhoršuje během spánku.

Důležitá je urgentní diagnostika a léčba Landau-Kleffnerova syndromu. EEG je zásadní součástí stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Skupina tvůrců zdrojového KDP konstatovala, že Landau-Kleffnerův syndrom se ve studiích, kde bylo EEG rutinně prováděno u dětí a dospívajících, u nichž se na základě kritérií ICD-10/DSM-IV-TR předpokládá autismus, vyskytoval jen zřídka (0,3 %). U těch, kteří podstoupili EEG selektivně na základě klinických obav, byla diagnóza Landau-Kleffnerova syndromu ještě vzácnější (0,001 %). Takový výsledek, kdy testování na základě klinického podezření vedlo k menšímu počtu identifikovaných případů, je neočekávaný. Důkazní základna však není dostatečně robustní, aby poskytla jasné vysvětlení tohoto zjištění, kromě toho, že se jedná o náhodný výsledek vzhledem k vzácnosti tohoto stavu.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastává názor, že podezření na tento vzácný stav obvykle vyplývá z klinického hodnocení a EEG by mělo být provedeno pouze pro potvrzení podezření.

### Neurozobrazování

Strukturální abnormality mozku lze zjistit pomocí kraniální počítačové tomografie (CT/CAT/PET/SPECT) nebo magnetické rezonance (MRI). Obvykle se provádí za účelem stanovení diagnózy na základě klinického podezření. U dětí a dospívajících s autismem mohou být s abnormální strukturou mozku spojena některá souběžná onemocnění; například tuberózní skleróza. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že u těchto koexistujících stavů je pravděpodobné, že existuje klinické podezření na poruchu a že neurozobrazování by mělo být prováděno selektivně a pouze v případě klinické potřeby.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uvedla, že zatímco neexistují žádné studie uvádějící výtěžnost rutinního CT vyšetření lebky u autismu, výtěžnost při použití MRI (alternativní citlivé zobrazovací techniky) je nižší než 3 %. Důležité je, že z více než 1000 vyšetřených dětí (rutinně, selektivně nebo v rámci výzkumného protokolu) byla pouze u jednoho dítěte zjištěna tuberózní skleróza jako netušené onemocnění.

Oba postupy jsou spojeny s potenciálními škodami. CT vyšetření je spojeno s expozicí ionizujícímu záření. Při těchto zákrocích je nutná spolupráce pacienta a u MRI může být nutná celková anestezie.

Z těchto důvodů dospěla skupina tvůrců zdrojového KDP k závěru, že neurozobrazování by mělo být u dětí a dospívajících s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem prováděno pouze tehdy, pokud existují konkrétní klinické důvody pro podezření na relevantní koexistující nebo alternativní onemocnění, a pouze tehdy, pokud neurozobrazování může potvrdit diagnózu nebo informovat o její léčbě.

## Metabolická a další vyšetření krve a moči

Skupina tvůrců zdrojového KDP zvážila důkazy týkající se diagnostického přínosu metabolických vyšetření u dětí a dospívajících s autismem. Mezi více než 600 vyšetřenými dětmi (rutinně, výběrově nebo v rámci výzkumného protokolu) nebyl zjištěn žádný případ specifické metabolické poruchy. Pouze u 5 z 336 dětí ve studiích s rutinním vyšetřením byla zjištěna abnormalita a u 4 z nich došlo k regresi. Nebylo však jasné, jaké testy byly použity.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zvážila důkazy týkající se rutinního měření plného krevního obrazu a selektivního měření plazmatického homocysteinu a konstatovala, že u žádného z testovaných dětí s autismem nebyl zjištěn abnormální výsledek. Skupina tvůrců zdrojového KDP zvážila důkazy týkající se testování moči u dětí s autismem. Při rutinním testování byla zjištěna abnormalita pouze u jednoho z 32 dětí; při selektivním testování nebyla zjištěna abnormalita u žádného ze 117 testovaných dětí. Ve výzkumné studii se hladiny indoyl-3-akryloyglycinu v moči u dětí s autismem ve srovnání s kontrolními skupinami významně nelišily. Skupina tvůrců zdrojového KDP usoudila, že žádná z těchto studií neposkytuje důkazy podporující rutinní metabolický screening dětí s podezřením na autismus nebo s potvrzeným autismem nebo provádění rutinních testů krve nebo moči.

Neexistují žádné důkazy o prospěšnosti rutinních krevních testů a jejich potenciální škodlivost spočívá v tom, že jsou často stresující. Vyšetření krve a moči by mohlo být opodstatněné pouze u těch, u nichž je na základě klinického posouzení nutné provést specifické vyšetření za účelem zjištění podezření na souběžné nebo příčinné onemocnění.

## Genetická vyšetření

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že identifikace klinicky významných koexistujících genetických onemocnění je důležitým cílem a nezbytnou součástí diagnostického hodnocení specifického pro autismus. K dispozici je široká škála genetických vyšetření a jejich sofistikovanost a výkonnost rychle roste.

Je důležité identifikovat všechny genetické poruchy, které mají zdravotní důsledky nebo potenciální dopad na zdraví osob s autismem nebo na jejich profil silných a slabých stránek. V některých případech může mít rozpoznání takových poruch důležité důsledky pro genetické poradenství širší rodiny. Skupina tvůrců zdrojového KDP zvážila dostupné důkazy a dospěla k závěru, že u mnoha známých genetických poruch existují související rozpoznatelné fenotypové abnormality, jako jsou dysmorfické rysy, které poukazují na potřebu provést genetické vyšetření. (Přehled genetických syndromů spojených s autismem viz Caglayan 2010.)<sup>210</sup> Skupina tvůrců zdrojového KDP však také poznamenala, že u některých rozpoznávaných genetických poruch je méně pravděpodobné, že budou mít jasné fyzické rysy, zejména v určitých obdobích vývoje, a že dalším ukazatelem možného genetického původu je přítomnost mentálního postižení.

Podezření na určitou genetickou poruchu pomáhá při výběru konkrétních genetických vyšetření, u nichž je největší pravděpodobnost, že budou informativní. Dříve byly obecně dostupnými genetickými testy karyotyp a specifické testy DNA, například pro fragilní X. V poslední době jsou v některých laboratořích k dispozici testy s vyšším rozlišením, které jsou schopné odhalit mnohem menší oblasti nerovnováhy, například array komparativní genomová hybridizace (CGH array), technika pro detekci abnormalit genomových variant počtu kopií (CNV). U osob s autismem je zjištěna zvýšená

míra CNV. Zdá se, že některé z nich jsou specificky spojeny s autismem; v jiných případech je význam CNV nejasný a je zapotřebí dalšího výzkumu. Skupina tvůrců zdrojového KDP proto dospěla k závěru, že genetické testování by nemělo být rutinně prováděno u všech dětí a dospívajících, kteří podstupují specifické hodnocení autismu, ale mělo by být prováděno pouze u těch, kteří mají dysmorfní rysy a/nebo mentální postižení. Vzhledem k tomu, že se technologie rychle mění, mělo by být vhodné provedení testů dohodnuto s regionálním genetickým centrem.

### **Ekonomická efektivita**

V souvislosti s těmito různými biomedicínskými vyšetřeními nebyly zjištěny žádné důkazy o efektivitě nákladů. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že bez důkazů o klinické a nákladové efektivitě nelze rutinní vyšetření doporučit.

Rutinní používání EEG vyšetření a neuroobrazování by mělo významné dopady na zdroje, zejména pokud jde o čas EEG technika a radiologa a čas potřebný pro lékaře specialisty k interpretaci výsledků těchto vyšetření. Směrnice NICE pro epilepsii doporučuje, aby se EEG vyšetření provádělo pouze na podporu diagnózy klinické epilepsie u dětí.

Podobně se skupina tvůrců zdrojového KDP domnívala, že vzhledem k nízké diagnostické výtěžnosti metabolických vyšetření a dalších vyšetření krve a moči nejsou biomedicínská vyšetření pravděpodobně nákladově efektivní.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že selektivní použití vhodných specifických genetických vyšetření u dětí a dospívajících s klinickými příznaky naznačujícími genetickou poruchu je z hlediska nákladové efektivity opodstatněné, protože jakákoli zjištěná genetická porucha může mít důležité důsledky pro jednotlivce a jeho rodinu, například identifikace fragilního chromozomu X.

### **Kvalita důkazů**

Kvalita důkazů týkajících se EEG a neuroobrazování, metabolických a genetických testů byla velmi nízká. Skupina tvůrců zdrojového KDP konstatovala, že studie, které identifikovaly koexistující stavy, poskytly výtěžnost, která by se dala očekávat v běžné praxi.

Skupina tvůrců zdrojového KDP rovněž poznamenala, že ve studiích, kde rutinní testování uvádí vyšší výtěžnost než klinický posudek, by bylo užitečnou informací zahrnutí 95% CI, protože se jedná o rutinní způsob uvádění nepřesností.

V neposlední řadě skupina tvůrců zdrojového KDP poznamenala, že v případech, kdy důkazy pro rutinní testování EEG uvádějí vyšší míru abnormálních výsledků než klinický úsudek, široké intervaly spolehlivosti naznačují nepřesnost těchto zjištění.

### **Další fakta hodná zřetele**

Je nepravděpodobné, že by regrese jazykových a sociálních komunikačních schopností a herních dovedností se znaky a příznaky autismu u dítěte ve věku 2 let byla způsobena epileptickou encefalopatií. U dětí mladších 2 let s některými epileptickými syndromy však často dochází k regresi, obvykle s globálnějšími příznaky a zjevnou epilepsií. Autistická regrese u dětí starších 3 let je neobvyklá. U dětí ve věku 3 let a starších, u kterých se projevuje regrese řeči a které mají problémy s chováním,

ale nejsou tak zjevně autistické, a zejména u dětí s kolísavou ztrátou řeči, by se mělo uvažovat o Landauově-Kleffnerově syndromu.

Pozdní autistická regrese po zdánlivě normálním vývoji (dětská dezintegrační porucha [CDD]) obvykle zahrnuje regresi jazykových a sociálních dovedností, regresi kognitivních funkcí, regresi ovládání střev a močového měchýře a příznaky chování, jako je úzkost a hyperaktivita. Obvyklé je odeslání k pediatrovi a/nebo dětskému neurologovi a měla by být prozkoumána možnost epileptické encefalopatie. Výtěžnost EEG a dalších testů je však dosud velmi malá.

U dítěte s autismem je vždy třeba zvážit možnost epilepsie jako další poruchy, a to zejména v případě, že se u něj vyskytuje porucha intelektu. Nástup v pozdním věku dospívání je běžný. Je třeba postupovat podle klinických doporučených postupů NICE pro vyšetřování a léčbu epilepsie.

## 8. Informace pro rodiče a pečovatele

Děti a dospívající s možným autismem a jejich pečovatelé potřebují informace, kterým rozumí a které odpovídají jejich situaci. Mohou také potřebovat průběžnou každodenní podporu, která předchází procesu posuzování a je poskytována v jeho průběhu. Tato kapitola se zabývá potřebou informací a podpory od okamžiku odeslání, přes dobu diagnostického posuzování, v okamžiku stanovení diagnózy a dále. Uvádí druhy každodenní podpory, které pomohly ostatním, a předkládá doporučení, co by mělo být v průběhu procesu nabízeno. Nezabývá se konkrétními typy terapeutického vedení, které jsou k dispozici dětem a dospívajícím během čekání na diagnostické posouzení, protože to bylo mimo rozsah tohoto klinického doporučeného postupu.

### Klinická otázka 11

**Jaké informace potřebují děti, dospívající a jejich rodiče/pečovatelé při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	a) Děti a dospívající lidé diagnostikovaní s PAS b) Rodiče/pečovatelé dětí a dospívajících s PAS
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Informace poskytované rodině s výskytem PAS
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Vhodné informace: Informace, které by mohly zlepšit správné pochopení diagnózy PAS ze strany rodiny, zlepšit stav duševního zdraví rodiny a přispět k rehabilitaci dětí. b) Nevhodné informace: Informace, které mají negativní dopad na duševní zdraví rodiny a rehabilitaci dětí. c) Očekávání rodičů ohledně toho, jaké informace by jim měly být poskytnuty.

### Doporučení č. 60

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
60. Poskytněte individuální informace o místní podpoře pro rodiče, pečovatele a děti či dospívající s PAS podle potřeb rodiny. To může zahrnovat: Kontaktní údaje na: <ul style="list-style-type: none"> <li>místní a celostátní podpůrné organizace (které mohou poskytnout například možnost setkat se s dalšími rodinami starajícími se o dítě s PAS nebo informace o specifických kurzech pro rodiče a pečovatele),</li> <li>organizace, které mohou poskytnout poradenství v oblasti sociální podpory,</li> <li>organizace, které mohou poskytnout informace o podpoře ve vzdělávání a sociální péči</li> <li>informace, které pomohou připravit se na budoucnost, například na přechod do služeb pro dospělé.</li> </ul>		DDP		DDP

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Do přehledu jsou zahrnuty čtyři studie.<sup>117,118,120,121</sup> Všechny byly provedeny ve Spojeném království a ve všech případech se jednalo o studie nekontrolovaného observačního designu. Dvě studie použily poštovní dotazník (celkem 1350 odpovědí v obou studiích),<sup>117,118</sup> jedna studie provedla strukturované rozhovory s 11 rodinami<sup>121</sup> a jedna studie byla provedena metodou „focus groups“, zúčastnilo se jí celkem 70 rodičů v 15 skupinách.<sup>120</sup> Všechny studie podávaly zprávy od rodičů dětí s autismem. Žádná studie neuváděla odpovědi dětí nebo dospívajících. Autoři jedné studie shrnuli názory účastníků, ale neuváděli doslovné citace.<sup>121</sup>

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by uváděly názory dětí a dospívajících nebo pečovatelů, kteří nejsou zároveň rodiči.

### Tabulky důkazů

Důkazy o názorech pacientů nebo rodičů/pečovatelů a jejich zkušenosti z jednotlivých studií jsou uvedeny v tabulce důkazů GRADE (viz tabulka E8.1., Příloha E8). Témata jsou podpořena jednotlivými doslovnými citacemi ze zahrnutých studií.

### Závěry z důkazů

#### Závěry týkající se vhodných informací

Nebyly zjištěny žádné studie, které by uváděly příklady dobrých informací.

#### Závěry týkající se nevhodných informací

Tři práce uváděly důkazy o špatné informovanosti, což bylo:

- Nedostatek informací o tom, jaký druh pomoci je k dispozici.

#### Očekávání rodičů ohledně druhu poskytovaných informací

Čtyři dokumenty poskytly důkazy o očekávání rodičů ohledně druhu informací, které by měly být poskytovány. Témata jsou rozdělena do pěti skupin: informace o poruše autistického spektra, informace o dětech s poruchou autistického spektra, informace o diagnostickém postupu, informace o dostupné podpoře a informace o dostupných podpůrných organizacích. Rodiče očekávali, že jim budou poskytnuty:

- Informace o PAS
  - Jednoduché definice všech příslušných pojmů
  - Doporučení dalších zdrojů informací
- Informace o diagnostickém postupu
  - Role a odpovědnosti mnoha zapojených odborníků
  - Vysvětlení klinických procesů, zejména při hodnocení
- Informace o dětech s poruchou autistického spektra
  - Spojení se vzděláváním/procesem speciálních vzdělávacích potřeb.

- Individuální poradenství ohledně dítěte
- Realistická očekávání ohledně problémů, kterým čelí mnoho dětí s poruchami autistického spektra, a také možnosti pokroku a změny
- Poradenství o dostupných možnostech léčby
- Informace o dostupné podpoře
  - Benefity a příspěvky, jako je například příspěvek na živobytí pro osoby se zdravotním postižením
  - Informace o respitní (odlehčovací) péči
- Informace o dostupných podpůrných organizacích
  - Místní zařízení a podpůrné skupiny

### **Závěry týkající se očekávání rodičů ohledně toho, kdy by měly být informace rodině poskytnuty**

Pouze jedna studie obsahovala důkazy o tom, kdy by měly být informace poskytovány. Rodiče mladších dětí chtěli informace ihned v okamžiku stanovení diagnózy. Rodiče nejstarších dětí navrhovali, aby informace byly poskytovány postupně v průběhu určitého časového období po stanovení diagnózy.

### **Odůvodnění doporučení**

#### **Vzájemné porovnání různých klinických výstupů**

U této otázky byly zjištěny důkazy o „dobré informovanosti“, „špatné informovanosti“ a „očekávání rodičů“.

#### **Porovnání klinických přínosů a rizik**

Důkazy ukázaly okamžité i dlouhodobé přínosy poskytování přesných, vhodných a vstřícných informací dítěti nebo dospívajícímu a jeho rodině nebo pečovateli. Skupina tvůrců zdrojového KDP dospěla k závěru, že děti, dospívající a jejich rodiny/pečovatelé potřebují různé druhy informací, které je třeba přizpůsobit biologickému a vývojovému věku dítěte nebo dospívajícího, jeho aktuálnímu zdravotnímu stavu a dopadu jeho zdravotního stavu na jeho život a život jeho rodiny nebo pečovatelů.

Potenciální škody souvisely se způsobem, jakým zdravotníci informace poskytovali. Rodiče rovněž uváděli škody způsobené nedostatečnou informovaností, která vedla ke zpoždění v přístupu ke službám a v získání komplexních informací o jejich dítěti. Rodiče uvedli, že potřebují informace o autismu, jeho dopadu na dítě nebo dospívajícího a jeho rodinu nebo pečovatele a o dostupnosti místních a národních služeb a podpory. Rodiče také požadovali jmenovitou osobu, na kterou by se mohli obrátit na místní úrovni pro další informace.

Rodiče chtěli informace o diagnóze a léčbě. Žádali, aby informace byly relevantní pro konkrétní dítě nebo dospívajícího a aby zahrnovaly informace o tom, co lze očekávat v souvislosti s budoucími vývojovými milníky. Rodiče požadovali konkrétní informace o tom, co bude následovat, ale v různých obdobích se lišilo, kolik informací rodiče chtěli.

Pouze jedna studie se ptala rodičů, kdy chtějí informace, a odpovědi se lišily podle věku dítěte. Rodiče starších dětí hovořili o obavách ze zvládnutí autismu ve škole a v období dospívání a o obavách z ukončení školní docházky. U rodičů a pečovatелů mladších dětí s autismem tyto obavy zjištěny nebyly.

Žádná ze studií se nezabývala hodnotou konkrétních typů každodenní podpory, jako je například telefonní linka důvěry. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že vzhledem k nedostatku důkazů a širokému spektru praxe v rámci zdravotnického systému není možné vydat konkrétní doporučení ohledně toho, jaké typy každodenní podpory by měly být dětem nabízeny v průběhu celého procesu autismu.

### **Ekonomická efektivita**

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že poskytování kvalitních informací, které jsou podávány ve správný čas a jsou individualizovány s ohledem na konkrétní situaci dítěte nebo dospívajícího, není nákladnou intervencí. Důkazy naznačovaly, že kvalitní informace mohou mít pozitivní dopad na blaho jak dítěte nebo dospívajícího, tak jeho rodičů nebo pečovatелů, přičemž sekundární dopady mohou mít i na širší rodinu. Poskytování individualizovaných informací je osvědčenou praxí v mnoha týmech zabývajících se vývojem dítěte a je relativně levným prostředkem, jak rodinu/pečovatele informovat o místních zdrojích a informacích, které se přímo týkají jejich situace, jako je věk dítěte nebo dospívajícího a závažnost jeho postižení. Nebyly zjištěny žádné důkazy o nákladové efektivitě, které by se zabývaly hodnotou informací pro zlepšení kvality života. Skupina tvůrců zdrojového KDP však zastávala názor, že sdílení informací specifických pro dítě nebo dospívajícího pravděpodobně představuje dobré využití zdrojů zdravotnického systému, neboť podporuje rodinu v tom, aby včas vyhledala vhodnou pomoc, a tím zvyšuje blaho dítěte a snižuje stres rodiny.

### **Kvalita důkazů**

Studie uváděly názory rodičů, jejichž děti procházely procesem diagnostiky. Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by uváděly názory dětí a dospívajících nebo pečovatелů, kteří nejsou zároveň rodiči.

Byly nalezeny pouze čtyři studie, které se touto otázkou zabývaly, přičemž všechny pocházely ze Spojeného království. Všechny uváděly kvalitativní důkazy s malými vzorky účastníků, kteří se sami vybrali. Nebylo k dispozici dostatečné množství důkazů, na nichž by bylo možné založit doporučení pro zdravotnický systém, ale výsledky se shodovaly s názory a zkušenostmi členů skupiny tvůrců zdrojového KDP a nedošlo k žádným překvapivým zjištěním.

### **Další fakta hodná zřetele**

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla na tom, že informace o dostupné podpoře mohou být pro děti a dospívající a jejich rodiny a pečovatele nesmírně důležité. Poskytují podporu, snižují stres a zlepšují kvalitu života v době, kdy probíhá další hodnocení nebo intervence. Informace by se měly zaměřit na místní a národní podpůrné organizace specifické pro autismus, protože tyto služby jsou dobře nastaveny tak, aby poskytovaly okamžitou i dlouhodobou podporu dětem, dospívajícím a jejich rodinám od začátku diagnostického posouzení autismu i po něm. Měly by být rovněž poskytnuty informace o organizacích, které mohou poskytnout informace o sociálních dávkách a o podpoře ve vzdělávání a sociální péči. Tyto informace musí být aktuální a relevantní vzhledem ke konkrétní situaci

dítěte nebo dospívajícího. Měly by být také přístupné lidem s dalšími potřebami, jako je tělesné, smyslové nebo mentální postižení, a lidem, kteří nemluví nebo nečtou jazykem dané země.

Dospívající přecházející do služeb pro dospělé potřebují specifickou podporu a informace odpovídající jejich situaci. Potřebují informace o tom, co bude následovat, a také dlouhodobou podporu při přípravě na přechod do služeb pro dospělé.

Informace o dítěti nebo dospívajícím je třeba sdílet také s dalšími odborníky, kteří se podílejí na péči o dítě nebo dospívajícího, aby byli všichni plně informováni a mohli dítě nebo dospívajícího podpořit, pokud je třeba dalšího posouzení, a poskytovat průběžnou podporu, aby byly naplněny potřeby dítěte nebo dospívajícího a jeho rodiny nebo pečovatелů.

## Klinická otázka 12

**Jaké druhy každodenní a průběžné podpory (nikoli specifické terapeutické intervence/léčby PAS) by měly být nabízeny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatелům při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající, kteří byli odesláni k diagnostickému vyšetření na PAS a jejich rodiče/pečovatелé
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	NA
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	a) Vhodná podpora: Podpora, která by mohla mít pozitivní dopad na duševní zdraví rodiny a rehabilitaci dětí. b) Nevhodná podpora: Podpora, která má negativní dopad na duševní zdraví rodiny a sanaci dětí. c) Očekávání rodičů ohledně toho, jaký druh podpory by jim měl být poskytnut.

## Doporučení č. 61–63

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
61. Ošetřující PLDD plní funkci koordinátora péče o dítě či dospívajícího s podezřením na PAS.	DDP		DDP	
62. Úlohou koordinátora péče o dítě či dospívajícího s podezřením na PAS je: <ul style="list-style-type: none"> <li>fungovat jako jediný kontaktní bod pro rodiče, pečovatele, případně dítě či dospívajícího samotného, skrze který lze komunikovat se členy PDIS pro PAS;</li> <li>informovat rodiče, pečovatele, případně dítě či dospívajícího samotného o průběhu procesu diagnostiky PAS a předpokládaném dalším postupu;</li> <li>zajišťovat poskytování informací a podpory rodičům, pečovatелům, případně dětem či dospívajícím samotným;</li> <li>shromažďovat a evidovat informace důležité pro proces diagnostiky PAS.</li> </ul>	DDP		DDP	
63. Se souhlasem rodičů nebo pečovatелů a případně se souhlasem dítěte či dospívajícího zpřístupněte jeho profil odborníkům ve školství (například prostřednictvím návštěvy člena PDIS pro PAS ve škole) a případně pracovníkům v sociální péči za účelem zlepšení	DDP		DDP	

individuálního vzdělávacího plánu dítěte a plánu založeném na jeho potřebách.		
-------------------------------------------------------------------------------	--	--

## Komentář autorů KDP

### Souhrn důkazů

Do přehledu byly zahrnuty čtyři studie: Tři byly provedeny ve Spojeném království<sup>118,120,121</sup> a jedna v USA.<sup>211</sup> Ve všech případech se jednalo o nekontrolované observační studie. Jedna studie zahrnovala strukturované rozhovory,<sup>121</sup> jedna použila krátké otevřené rozhovory s pěti rodinami,<sup>211</sup> jedna zahrnovala 15 „focus groups“ s celkem 70 rodiči<sup>120</sup> a jedna byla provedena metodou zaslaného dotazníku<sup>118</sup> s celkem 55 odpověďmi.

### Tabulky důkazů

Tabulka E8.2. (Příloha E8) shrnuje kvalitativní důkazy zjištěné v zahrnutých studiích o vhodné podpoře, nevhodné podpoře a očekávání rodičů ohledně toho, jaký druh podpory by jim měl být poskytnut.

### Závěry z důkazů

#### Závěry týkající se vhodné podpory

Dvě studie poskytly důkazy o dobré podpoře rodin. Příkladem dobré podpory bylo:

- Zapojení školy a rodiny do hodnocení dítěte.
- Poskytování příležitostí k rozvíjení sociálních dovedností (například podpora při střídání v preferované činnosti nebo zapojení do konkrétního úkolu v týmové hře).
- Usnadnění změny v postojích a chování rodiny.
- Podpora ze strany školy, například poskytování poradenství, nabídka stáží ve škole.
- Poskytování příležitostí pro vzájemný kontakt rodin.

#### Závěry týkající se nevhodné podpory

Dvě studie poskytly důkazy o nedostatečné podpoře rodin. Příklady nedostatečné podpory byly:

- Služba neposkytovala rodičům žádnou podporu.
- Neposkytování nouzové nebo okamžité podpory v době krize.
- Odborníci nejsou vždy snadno k zastížení.
- Malá návaznost nebo komunikace mezi různými službami a orgány.

#### Očekávání rodičů ohledně toho, jaký druh podpory by měl být poskytován

Dvě studie zahrnovaly důkazy o očekávání rodičů ohledně toho, jaký druh podpory by měl být poskytován. Očekávání rodičů byla rozdělena do následujících skupin: „podpora pro děti s autismem“; „podpora pro rodinu“ a „podpora při posuzování“. Mezi příklady toho, co rodiče očekávali, že jim bude poskytnuto, patřilo např.:

- Podpora dětí s autismem
  - Nabídnout větší podporu bez ohledu na stupeň postižení

- Podpora rodiny
  - Nabídnout další pokyny, které pomohou připravit se na budoucnost
  - Poskytovat větší podporu ve vzdělávání
  - Poskytnout rodičům informační letáky o dětech s obtížnými problémy
  - RESPIT
- Podpora hodnocení
  - Lépe koordinovat informace, například sdílet zpětnou vazbu z kliniky
  - Jmenovat někoho „klíčovým pracovníkem“
  - Vytvořit ucelenější systém služeb zahrnující zdravotnictví, školství a sociální služby
  - Poskytnout písemné informace o tom, jaké problémy lze očekávat
  - Nabídnout podporu ihned po sdělení diagnózy

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že nejužitečnějším důkazem pro řešení této otázky budou zprávy o „vhodné podpoře“, „nevhodné podpoře“ a „očekávaních rodičů“.

### Porovnání klinických přínosů a rizik

Důkazy, které byly pro tuto otázku zjištěny, pocházely z rozhovorů s rodiči dětí, které prošly diagnostickým posouzením autismu. Ilustrovaly názory malých skupin rodičů na to, čeho si na podpoře, které se jim dostalo, cení a co by chtěli, aby bylo jinak. Skupina tvůrců zdrojového KDP si udělala přehled o těchto důkazech a identifikovala konkrétní nápady a návrhy, o nichž se domnívala, že by se mohly proměnit v praktická doporučení pro zdravotnický systém.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že v důkazech byly vyjádřeny i další názory, jejichž realizace je pro jednotlivé klinické týmy obtížnější a které by vyžadovaly dalekosáhlé a dlouhodobé změny v organizaci služeb ve zdravotnickém systému. Jednou z takových myšlenek byla potřeba zefektivnit zpracování dat, aby se zjednodušila komunikace mezi jednotlivými zainteresovanými subjekty. Skupina tvůrců zdrojového KDP tuto myšlenku důrazně podporuje, ale považuje ji za součást širší potřeby zlepšit komunikaci mezi subjekty, nikoli za specifickou pro potřeby rodin a dětí s autismem.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastává názor, že správná podpora a intervence na počátku může mít velmi významný dopad na blaho dítěte/dospívajícího a jeho rodiny.

Jedním z důležitých témat, které se odráží v důkazech a které podpořila skupina tvůrců zdrojového KDP, je, že by se měla zlepšit komunikace mezi hodnotícím týmem a vzdělávacím zařízením dítěte. Členové skupiny tvůrců zdrojového KDP se shodli na tom, že návštěva školy členem posuzovacího týmu nebo přítomnost učitele při následné schůzce s rodiči a pečovateli po posouzení by byla velmi přínosnou intervencí vzhledem k problémům, které mají některé rodiny s pocitem izolace a bezmoci během a po posouzení autismu. U dětí vzdělávaných doma je rovněž opodstatněná návštěva PDIS za účelem projednání plánu řízení založeném na potřebách.

Dalším tématem, které skupina tvůrců zdrojového KDP podpořila, je poskytování služeb dítěti nebo dospívajícímu během diagnostického procesu. Během čekání na posouzení a v průběhu celého procesu

by měly být k dispozici služby na podporu potřeb dítěte nebo dospívajícího. Není v kompetenci tohoto klinického doporučeného postupu specifikovat, jaké by tyto služby měly být. Skupina tvůrců zdrojového KDP však zastává názor, že by neměly být odkládány do doby stanovení diagnózy a měly by být specifické pro potřeby dítěte nebo dospívajícího a jeho rodiny.

V kvalitativních důkazech je zmíněna role „klíčového pracovníka“. Skupina tvůrců zdrojového KDP zastává názor, že role koordinátora je cenná, protože zajišťuje spojení mezi PDIS a dítětem nebo dospívajícím a jeho rodinou/pečovateli. Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla, že tuto roli by měl vykonávat někdo v rámci PDIS, což se může lišit od obecné role klíčového pracovníka. Role koordinátora by měla zahrnovat nabídku podpory a informací během diagnostického posouzení a bezprostředně po něm.

Skupina tvůrců zdrojového KDP dospěla k závěru, že po rozhodnutí přistoupit k úplnému diagnostickému posouzení by měl být z PDIS jmenován koordinátor případu, který by dítě nebo dospívajícího v tomto procesu podporoval. Koordinátor případu by měl být hlavním kontaktním místem ohledně konkrétního dítěte nebo dospívajícího pro rodiče a pečovatele a pro PDIS. To by mělo zlepšit komunikaci mezi rodinami a odborníky provádějícími posouzení. Tato role zahrnuje také odpovědnost za shromažďování informací před posouzením (ačkoli správce by si tyto informace pravděpodobně vyžádal přímo od jiných služeb), aby se zabránilo zbytečným prodáváním v rozhodování PDIS, což je pro rodiny dalším zdrojem stresu. Myšlenka mít osobu odpovědnou za komunikaci s rodinami není ve zdravotnickém systému nová; například materiály o včasné podpoře, které se ve zdravotnickém systému již široce používají, podporují využívání klíčových pracovníků pro ty rodiny, které jsou v kontaktu s velkým počtem různých služeb nebo institucí.

Z důkazů vyplývá, že rodiny se neustále cítí zklamány nedostatkem podpory a informací během diagnostického hodnocení. Všem dětem a dospívajícím by měly být poskytnuty informace o místních podpůrných službách specifických pro věk dítěte/dospívajícího a jejich situaci. Přístup k těmto lidem/institucím může pomoci rodinám zlepšit kvalitu jejich života během diagnózy a po ní. Úloha koordinátora případu zahrnuje také informování rodiny/pečovatelů o hodnoceních a zajištění podpory a informací.

### **Ekonomická efektivita**

Z důkazů uvedených v tomto přehledu vyplývá, že poskytování podpory dětem, dospívajícím a rodinám je pro rodiče a rodiny dětí a dospívajících, kteří procházejí hodnocením typickým pro autismus, prioritou. Pro zdravotnické pracovníky provádějící posouzení to není vždy považováno za prioritu, protože je vyvíjen tlak na zkrácení čekací doby na posouzení a na to, aby se k posouzení dostavilo co nejvíce dětí. Z pohledu rodin může přínos vhodné podpory během procesu posuzování zmírnit stres z čekání na definitivní diagnózu. Navíc, pokud bude možné získat přístup k vhodné podpoře a intervenci bez nutnosti definitivní diagnózy autismu, pak se pravděpodobně sníží tlak na odborníky, aby urychlili proces posuzování a zkrátily čekací doby.

Nebyly k dispozici žádné zdravotně-ekonomické studie ani externě ověřitelné údaje o nákladech nebo výsledcích podpory rodin během diagnózy. Na základě důkazů není možné tuto podporu silně zdůvodnit, ale podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP je pravděpodobné, že zkušenost

s hodnocením se zlepší včasným poskytnutím vhodné podpory a poradenství rodinám. Skupina tvůrců zdrojového KDP se rovněž domnívá, že neterapeutická podpora není nákladná a může snížit zbytečné a nevhodné využívání jiných zdrojů zdravotnického systému tím, že rodině umožní získat radu, jak a kdy využít již existující služby.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že některé ze zdravotnických zdrojů by měly být určeny ke zlepšení komunikace mezi zdravotnickými a vzdělávacími institucemi, jakož i sociální péčí a dobrovolnickým sektorem, které se podílejí na hodnocení a další podpoře dítěte nebo dospívajícího, u něhož byla stanovena diagnóza autismu, a to bez ohledu na konečnou diagnostickou kategorii, která mu byla přidělena. Podle jejich názoru je role koordinátora případu nedílnou součástí týmu, a proto nevyžaduje další odborný čas nebo zdroje ve zdravotnictví, ale změnu způsobu využití odborného času pro zlepšení komunikace a podpory rodin.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že náklady na čas věnovaný odborníkům na spolupráci s kolegy z oblasti vzdělávání a domácími pedagogy jsou pravděpodobně nákladově efektivním využitím zdrojů, neboť zvyšují účinnost okamžité a průběžné podpory a řízení a snižují potřebu zbytečných konzultací v důsledku selhání komunikace mezi zdravotnickými a vzdělávacími odborníky.

### **Kvalita důkazů**

Kvalita důkazů byla vyhodnocena jako velmi nízká, protože studie byly nekontrolované observační. Údaje z rozhovorů se shodovaly s názory skupiny tvůrců zdrojového KDP a nedošlo k žádným překvapivým zjištěním.

Omezení vyplývající z použití pouze kvalitativních důkazů spočívá v tom, že vyjádřené názory se týkají konkrétních intervencí, které nemusí být ve zdravotnickém systému široce reprodukovány. Může také přikládat příliš velkou váhu názorům a pohledům, které nejsou mezi rodiči a pečovateli široce sdíleny. Členové skupiny tvůrců zdrojového KDP se však shodli na tom, že názory vyjádřené v důkazech odrážejí názory mnoha rodičů a pečovatelů, kteří procházejí diagnostickým hodnocením ve zdravotnickém systému.

### **Další fakta hodná zřetele**

Členové skupiny tvůrců zdrojového KDP se shodli na tom, že po dokončení diagnostického posouzení by měl bez ohledu na jeho výsledek následovat model posílené komunikace mezi odborníky, protože má přímý dopad na okamžitou podporu dítěte nebo dospívajícího a může nastavit dobrý model komunikace mezi odborníky pro dlouhodobou budoucnost. Následná návštěva zdravotnického pracovníka ve vzdělávacím zařízení (nebo doma, pokud je dítě vzděláváno doma) dítěte nebo dospívajícího je již v mnoha částech zdravotnického systému osvědčenou praxí. Tato návštěva má řadu cílů, z nichž nejdůležitějším je zajištění dlouhodobé dohody mezi odborníky ve zdravotnictví a vzdělávání o tom, jak by měly být potřeby dítěte nebo dospívajícího naplňovány v bezprostřední i dlouhodobé budoucnosti. Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívá, že dobrá komunikace mezi odborníky je zásadní pro zajištění toho, že sdělení, která děti, dospívající, rodiny a pečovatelé dostávají od odborníků, byla užitečná a konzistentní a aby rodiny dostávaly účinnou zpětnou vazbu od odborníků, aniž by se musely zbytečně opakovat. To by mělo také zajistit, aby změny situace dítěte

nebo dospívajícího nebo jeho rodiny v průběhu času byly dobře pochopeny a zahrnuty do všech strategií řízení a podpory v oblasti zdravotnictví, vzdělávání a sociální péče.

## **Doporučení: Farmakoterapie – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“**

---

### **1. Intervence zaměřené na jádrové příznaky autismu**

Autismus se diagnostikuje na základě poruch vzájemné sociální interakce a sociální komunikace a omezených opakujících se zájmů a chování. Mezi poruchy sociální komunikace patří: abnormality nebo opoždění v používání a porozumění mluvené řeči; poruchy neverbálních sociálních dovedností (používání nebo porozumění očnímu kontaktu, gestům, řeči těla, výrazu obličeje atd.); neschopnost reagovat na sociální interakce s ostatními, zejména s vrstevníky, nebo je iniciovat či si je užívat a nedostatek nápadité a/nebo reciproční sociální hry. Rigidní a opakující se chování zahrnuje: stereotypní motorické pohyby, opakující se herní vzorce, neobvyklé zájmy, nechuť ke změnám nebo novým situacím, lpění na nastavených rutinních postupech, trvání na dodržování vlastního programu a přehnané, nebo nedostatečné reakce na smyslové podněty, například textury, zvuky, vůně nebo chutě. Je důležité si uvědomit, že většina dětí s autismem nevykazuje obtíže ve všech výše uvedených oblastech a projevy a závažnost příznaků se v různých situacích a s věkem liší.

Téměř u všech jedinců má však kombinace sociálních deficitů a rigidních vzorců chování hluboký a všudypřítomný dopad na jejich život a život jejich rodin. Hodnocení úrovně stresu ze strany rodičů je totiž vysoce korelováno s přítomností omezeného, opakujícího se a stereotypního chování u jejich dítěte.<sup>212</sup>

Některé aspekty základních deficitů jsou vývojové povahy (což znamená, že se vyznačují opožděným osvojením ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi (například používání gest ke komunikaci); jiné jsou do značné míry atypické svým typem nebo intenzitou (například doslovné chápání jazyka a neobvyklé zájmy nebo záliby). Rozpoznání těchto různých typů deficitů pomohlo při tvorbě přístupů k psychosociálním intervencím. Obtíže spojené s těmito základními deficity mají také zásadní dopad na dlouhodobý vývoj jedince, jeho možnosti vzdělávání, začlenění do společnosti a schopnost žít samostatně v dospělosti. Proto je důležité, aby děti a jejich rodiny měly přístup k včasné intervenci, kdykoli je to možné.<sup>213</sup> Je také nezbytné si uvědomit potřebu intervenčních strategií, které se nezaměřují pouze na jádrové příznaky, ale mohou se zabývat také širokou škálou vývojových výsledků, pomáhat snižovat souběžné obtíže a zlepšovat adaptaci a život rodiny.

### **Současná praxe**

K dispozici je pouze omezená škála intervencí zaměřených na jádrové rysy autismu a stávající programy jsou velmi variabilní stran dostupnosti a kvality. Kromě toho jsou důkazy o účinnosti často nedostatečné, a to i u těch intervencí, které jsou dostupnější<sup>214</sup>. Obecně lze říci, že dostupné intervence pro jádrové rysy autismu se dělí na dvě oblasti: (a) psychosociální intervence s dítětem/dospívajícím nebo rodiči/pečovateli, které poskytují informace o jádrových rysech autismu, ale zaměřují se především na zlepšení sociálních a komunikačních dovedností (tyto intervence obvykle poskytují také určité informace o opakujícím se, stereotypním nebo rigidním chování a rady ohledně zvládnutí chování, které je problematické); a b) použití farmakologických intervencí ke snížení aspektů rigidního nebo

opakujícího se chování, které se zdají být spojeny s psychickými problémy nebo problémovým chováním. Neexistují žádné psychosociální intervence s dítětem/dospívajícím nebo rodiči/pečovateli, které by se zaměřovaly konkrétně na pochopení a zvládnání opakujícího se, stereotypního nebo rigidního chování.

## 2. Farmakologické intervence zaměřené na jádrové příznaky autismu

Psychofarmakologické intervence ke snížení aspektů rigidního nebo opakujícího se chování spojeného s podrážděností a jiného problémového chování mohou být použity, pokud je dopad chování na dítě/dospívajícího s autismem a jeho rodinu závažný. Byla vyzkoušena celá řada léčiv, od naltrexonu (upřednostňovaného kvůli hypotéze, že nadbytek opioidů může mít podíl na repetitivním chování), přes selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a další látky, například klomipramin, který se používá u obsedantně kompulzivního chování, klonidin (noradrenergní a sedativní účinek), antiepileptika a antipsychotika.

### Klinická otázka č. 13

#### Jaké farmakologické intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci.* Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na zlepšení jádrových příznaků autismu jako přímý, nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

\*Pokud jsou někteří, ale ne všichni účastníci studie způsobilí pro přezkum, požádáme autory studie o rozčleněné údaje. Pokud nebude možné získat příslušné rozčleněné údaje, bude studie zařazena, pokud je většina (alespoň 51 %) jejich účastníků způsobilá pro přezkum. Pokud není možné určit přesné procento účastníků studie, kteří jsou způsobilí, pak bude studie zařazena, pokud jsou její účastníci způsobilí v průměru (například průměrný věk účastníků je nižší než 19 let).

### Doporučení č. 64

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
64. Pro léčbu jádrových příznaků autismu u dětí a dospívajících nedoporučujeme používat tyto intervence:	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↓↓

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotika</li> <li>• Antidepresiva</li> <li>• Antikonvulziva</li> <li>• Vylučovací diety (například bezlepková nebo bezkaseinová dieta)</li> </ul>				
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

## Souhrn důkazů

Dvacet devět publikací z vyhledávání splnilo kritéria způsobilosti pro revizi plných textů. Z nich 12 randomizovaných kontrolovaných studií poskytlo relevantní klinické důkazy a byly zahrnuty do přehledu. Pět z těchto studií zkoumalo účinnost farmakologických intervencí na jádrové příznaky autismu jako přímý výstup (cíl intervence) a sedm poskytlo údaje o účinnosti na jádrové příznaky autismu jako nepřímý výstup. Všechny studie byly publikovány v recenzovaných časopisech v letech 2001–2012. Z analýzy bylo vyloučeno sedmnáct studií.

## Klinické důkazy

### Farmakologické intervence zaměřené na celkové autistické chování

Z osmi studií byly získány údaje o přímých a nepřímých výstupech farmakologických intervencí na celkové autistické chování. Jedna studie zkoumala účinky antikonvulziv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>215</sup> Jedna studie zkoumala účinky antidepresiv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>216</sup> Jedna studie zkoumala účinky antihistaminik a antipsychotik (ve srovnání se samotnými antipsychotiky) na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>217</sup> Jedna studie uvedená ve dvou publikacích zkoumala účinky selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>218,219</sup> Tři studie zkoumaly účinky antipsychotik na celkové autistické chování jako přímý výstup<sup>220–222</sup> a jedna studie uvedená v osmi publikacích zkoumala účinky antipsychotik na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>223–230</sup>

### Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce

Jedna studie zkoumala účinky antioxidantů na jádrový rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, jako nepřímý výstup.<sup>231</sup>

### Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování

Dvě studie zkoumaly účinky antidepresiv na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako přímý výstup.<sup>216,232</sup>

Jedna studie zkoumala účinky antioxidantů na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako nepřímý výstup.<sup>231</sup>

Tři studie uvedené v celkem čtyřech publikacích zkoumaly nepřímé účinky antipsychotik na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako nepřímý výstup.<sup>233–236</sup>

## Vliv farmakologických intervencí na celkové autistické chování

### Vliv antikonvulziv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

Studie s antikonvulzivy srovnávala divalproex sodný s placebem u dětí s autismem.<sup>215</sup>

Jediná zařazená studie s antikonvulzivy zkoumala nepřímé účinky na celkové autistické chování. Tato studie nezjistila statisticky významný účinek divalproexu sodného ve srovnání s placebem na celkové autistické chování hodnocené dichotomicky, mírou pozitivní odpovědi na léčbu na základě CGI-I-autismus. Nebyly rovněž nalezeny důkazy o statisticky významné škodlivosti antikonvulziv.

### Vliv antidepresiv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

Jedna studie zkoumající účinky antidepresiv srovnávala fluoxetin s placebem u dětí s autismem.<sup>216</sup>

Jediná zařazená studie s antidepresivy zkoumala nepřímé účinky na celkové autistické chování. Tato studie nezjistila žádný důkaz o statisticky významném účinku fluoxetinu oproti placebo na celkové autistické chování hodnocené pomocí souhrnné míry globálního zlepšení založené na CGI-AD a CYBOCS. Z jiné studie pocházejí důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s antidepresivy (včetně zvýšené hladiny energie; desinhibovaného, impulzivního nebo vtíravého chování; snížené pozornosti a koncentrace; hyperaktivity; stereotypií; průjmu; nespavosti nebo obtíží s usínáním), ačkoli tyto důkazy pocházely ze studie s použitím jiného léčiva, a to citalopramu.<sup>232</sup>

### Vliv antihistaminik na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

Jedna studie zkoumající vliv antihistaminik srovnávala kombinaci cyproheptadinu a haloperidolu s kombinací placebo a haloperidolu u dětí s autismem.<sup>217</sup>

Jediná zařazená studie s antihistaminiky zkoumala nepřímé účinky na celkové autistické chování. Tato studie prokázala velký a statisticky významný účinek cyproheptadinu a haloperidolu ve srovnání s placebem a haloperidolem na celkové autistické chování hodnocené pomocí celkového skóre změny CARS. Nebyly nalezeny žádné statisticky významné důkazy o škodlivosti antihistaminik.

### Vliv antipsychotik na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Tři studie zkoumající účinky antipsychotik srovnávaly risperidon s placebem u dětí s autismem.<sup>220,222,233</sup> Jedna studie srovnávala risperidon a haloperidol u dětí s autismem.<sup>221</sup>

Studie zkoumající účinky risperidonu ve srovnání s placebem na celkové autistické chování jako přímý výstup přinesla důkazy o velkém a statisticky významném účinku léčby u dvou dichotomických měřítek pozitivní odpovědi na léčbu, přičemž u účastníků, kteří dostávali risperidon, byla více než 26krát vyšší pravděpodobnost pozitivní odpovědi na léčbu v CARS ve srovnání s účastníky, kteří dostávali placebo, a téměř 9krát vyšší pravděpodobnost pozitivní odpovědi na léčbu měřenou pomocí CGAS.<sup>222</sup> Kvalita studie však byla snížena na nízkou z důvodu velikosti vzorku ( $N < 400$ ) a rizika publikačního zkreslení (nebyly uvedeny žádné údaje pro kontinuální posouzení výsledků).

Důkazy o účincích risperidonu (ve srovnání s placebem) na kontinuální výsledné ukazatele celkového autistického chování byly více nekonzistentní. Jedna studie zkoumala přímé účinky antipsychotik na celkové autistické chování pomocí CARS.<sup>220</sup> Jiná studie zkoumala nepřímé účinky na celkové autistické chování měřené pomocí RF-RLRS.<sup>233</sup> Při metaanalýze údajů z obou studií byl prokázán velký a statisticky významný účinek antipsychotik na celkové autistické chování. Existovaly však důkazy o značné až

významné heterogenitě ( $I^2 = 90$ ), přičemž tento účinek byl ovlivněn údaji ze studie<sup>233</sup> a pouze tato studie vykazovala statisticky významný účinek léčby (test pro celkový účinek:  $Z = 5,49$ ,  $p < 0,00001$ ). Kromě toho byla kvalita snížena na velmi nízkou u metaanalýzy (na základě nekonzistence a velikosti vzorku) a na střední u analýzy podskupiny RF-RLRS (nepřímý výstup), kde došlo ke snížení kvality na základě velikosti souboru.

Konečně jediná studie srovnávající risperidon s haloperidolem a zkoumající účinky na celkové autistické chování jako přímý výstup neprokázala žádné statisticky významné rozdíly mezi oběma antipsychotiky.<sup>221</sup>

Byly rovněž nalezeny důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s antipsychotiky: zvýšené riziko jakéhokoli nežádoucího účinku, zvýšené riziko klinicky relevantního přírůstku hmotnosti, kontinuální nárůst hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, zácpa, zvýšená hladina prolaktinu, změny hladiny leptinu, změny frekvence pulzu, somnolence/spavost, únava, sedace, rýma, horečka, tachykardie, slinění a třes.

### Vliv SNRI na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

Studie s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu srovnávala použití atomoxetinu vs. placebo u dětí s autismem.<sup>218</sup>

Jediná zařazená studie SNRI zkoumala nepřímé účinky na celkové autistické chování. Tato studie nezjistila žádný důkaz o statisticky významném účinku atomoxetinu ve srovnání s placebem na celkové autistické chování hodnocené pomocí celkového skóre CSBQ. Tato studie však našla důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s atomoxetinem, přičemž u účastníků, kteří dostávali atomoxetin, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu nevolnosti během studie a více než čtyřikrát vyšší pravděpodobnost výskytu snížené chuti k jídlu než u účastníků, kteří dostávali placebo.

## Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce

### Vliv antioxidantů na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako nepřímý výstup

Studie zkoumající vliv antioxidantů srovnávala použití N-acetylcysteinu vs. placebo u dětí s autismem.<sup>231</sup>

Jediná zařazená studie s antioxidanty zkoumala nepřímé účinky na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce. Tato studie neprokázala statisticky významný účinek N-acetylcysteinu ve srovnání s placebem na poruchy sociální komunikace hodnocené podle celkového skóre SRS a dílčích škál. Tato studie rovněž nezjistila žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s N-acetylcysteinem.

## Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

### Vliv antidepresiv na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování jako přímý výstup

Dvě studie zabývající se vlivem antidepresiv porovnávaly SSRI s placebem u dětí s autismem. Jedna ze studií zahrnovala srovnání fluoxetinu s placebem.<sup>216</sup> Jedna studie srovnávala citalopram s placebem.<sup>232</sup>

Dvě studie zkoumaly účinky SSRI ve srovnání s placebem na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování.<sup>216,232</sup> Ve jedné studii dostávali účastníci nízkou dávku fluoxetinu, nebo placebo.<sup>216</sup> V druhé studii dostávali účastníci citalopram (Celexa, 10 mg/5 ml), nebo placebo.<sup>232</sup>

Výsledky jedné metaanalýzy s oběma studiemi neodhalily žádný důkaz o statisticky významném účinku SSRI na kompulze měřené pomocí CYBOCS nebo CYBOCS-PDD.

Byla zkoumána řada dalších výsledných měřítek z hlediska možného vlivu na omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování.<sup>232</sup> V souladu s metaanalýzou však byla většina těchto účinků léčby nesignifikantní, včetně účinků na globální pozitivní odpověď na léčbu měřenou pomocí CGI-I nebo CYBOCS-PDD a CGI-I a repetitivní chování měřené všemi subškálami RBS kromě jedné. U restriktivních projevů na dílčí škále RBS byl prokázán statisticky významný účinek střední kvality, avšak tento účinek byl ve prospěch placeba. Narativní přehled tohoto výsledku ukázal, že ke zlepšení došlo v experimentálních (průměrná změna = -0,6; směrodatná odchylka = 2,6) i v kontrolních podmínkách (průměrná změna = -0,9; směrodatná odchylka = 2,5), ale změna byla větší u účastníků, kteří dostávali placebo než u těch, kteří dostávali citalopram. Kromě toho byly z této studie také získány důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s citalopramem, jako byla zvýšená hladina energie; disinhibované, impulzivní nebo vtíravé chování; snížená pozornost a koncentrace; hyperaktivita; stereotypie; průjem; jakákoliv nespavost, iniciální nespavost nebo obtíže s usínáním.

### Vliv antioxidantů na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování, jako nepřímý výstup

Studie zkoumající vliv antioxidantů srovnávala N-acetylcystein s placebem u dětí s autismem.<sup>231</sup>

Jediná zařazená studie s antioxidanty zkoumala nepřímé účinky na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování. Tato studie nezjistila žádný důkaz o statisticky významném účinku N-acetylcysteinu ve srovnání s placebem na repetitivní chování hodnocené pomocí subškál RBS-R. Tato studie rovněž nezjistila žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s N-acetylcysteinem.

### Vliv antipsychotik na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní repetitivní chování, jako nepřímý výstup

Dvě studie zabývající se vlivem antipsychotik srovnávaly risperidon s placebem u dětí s autismem.<sup>233,237</sup> Jedna studie srovnávala aripiprazol s placebem u dětí s autismem.<sup>235</sup> Údaje ze dvou studií umožnily také srovnání nízkých dávek antipsychotik (0,125–0,175 mg/den risperidonu,<sup>237</sup> 5 mg/den aripiprazolu s placebem.<sup>235</sup>

Všechny tři zahrnuté studie s antipsychotiky zkoumaly nepřímé účinky na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování. Metaanalýza přinesla důkazy střední kvality o malém a statisticky významném účinku antipsychotik na nutkavé projevy měřené pomocí CYBOCS. Analýza podskupin neodhalila žádné významné rozdíly mezi risperidonem a aripiprazolem u tohoto výsledného ukazatele. Dvě ze studií zahrnutých do metaanalýzy zahrnovaly více než jedno rameno aktivní intervenční léčby se skupinami s nízkou a vysokou;<sup>235,237</sup> a střední dávkou.<sup>235</sup> Pro výše uvedenou metaanalýzu byly tyto skupiny sloučeny, dodatečná analýza zkoumala účinky nízké dávky oproti placebo a nezjistila žádný důkaz o statisticky významném léčebném účinku nízkých dávek antipsychotik na kompulze měřené pomocí CYBOCS a žádný důkaz o rozdílech risperidonu oproti aripiprazolu.

Byly nalezeny důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s antipsychotiky: zvýšené riziko jakéhokoli nežádoucího účinku, zvýšené riziko klinicky relevantního přírůstku hmotnosti, kontinuální míra přírůstku hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, zácpa, koncentrace prolaktinu, skóre změny leptinu, skóre změny pulzu, somnolence/spavost, únava, sedace, rýma, horečka, tachykardie, slinění a třes.

### Tabulky důkazů

Důkazy, na nichž je založeno toto doporučení jsou uvedeny v tabulkách E9.1–9.9, Příloha E9.

### Závěry z důkazů

#### **Vliv farmakologických intervencí na celkové autistické chování**

Důkazy o farmakologických intervencích zaměřených na celkové autistické chování byly omezené. Existovaly důkazy nízké kvality z jediné studie o nestatisticky významném léčebném účinku antikonvulziv na celkové autistické chování.

Rovněž nebyl prokázán významný pozitivní léčebný účinek antidepressiv na celkové autistické chování. Existovaly však důkazy o řadě významných nežádoucích účinků spojených s antidepressivy. Z jedné studie byly získány důkazy střední kvality o velkém a statisticky významném účinku cyproheptadinu a haloperidolu ve srovnání s placebem a haloperidolem na celkové autistické chování. Pouze jedna metaanalýza (se dvěma studiemi) naznačovala velký pozitivní léčebný účinek antipsychotik na celkové autistické chování na základě důkazů velmi nízké kvality. Kromě toho existovaly důkazy o významných škodlivých účincích spojených s antipsychotiky, včetně zvýšeného rizika jakýchkoli nežádoucích účinků, přírůstku hmotnosti, zvýšení hladiny prolaktinu, změny hladiny leptinu a tachykardie. Na základě důkazů nízké kvality nebyl zjištěn statisticky významný účinek léčiv SNRI (atomoxetinu) oproti placebo na celkové autistické chování.

#### **Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce**

Důkazy o farmakologických intervencích zaměřených na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, byly omezené. Výsledky jediné malé studie poskytly důkazy nízké kvality o tom, že antioxidanty nepřináší žádný významný prospěch ani rizika v souvislosti s narušením sociální komunikace jako nepřímý výstup.

## Farmakologické intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

Důkazy o farmakologických intervencích zaměřených na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, byly omezené. Důkazy z metaanalýzy antidepresiv nepřinesly žádné jasné důkazy o pozitivních účincích léčby a významné škodlivosti spojené s antidepresivy. Existovaly také středně kvalitní důkazy z jediné studie o placebo efektu u antidepresiv na restriktivní chování. Naopak ze tří studií s antipsychotiky vyloučily důkazy střední kvality o malém účinku risperidonu nebo aripiprazolu na kompulze. Existovaly však také důkazy o významných škodlivých účincích spojených s antipsychotiky, včetně zvýšeného rizika jakéhokoliv nežádoucího účinku, přírůstku hmotnosti, změn hladiny prolaktinu a leptinu a tachykardie.

### Odůvodnění doporučení

#### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Ze dvou studií byly získány důkazy o účinnosti risperidonu při léčbě autistického chování u dětí a dospívajících s autismem. Důkazy o pozitivních léčebných účincích antipsychotik na celkové autistické chování však byly velmi omezené. Ze tří studií antipsychotik střední kvality byly rovněž získány důkazy o malém účinku risperidonu nebo aripiprazolu na kompulze. Jádrové příznaky autismu byly však nepřímým výstupem těchto studií, ve kterých byla léčba antipsychotiky zaměřená na chování náročné na péči. Při zvážení společně s robustnějšími údaji o potenciální škodlivosti těchto léčiv dospěla skupina tvůrců zdrojového KDP k závěru, že antipsychotika by se neměla používat k léčbě jádrových rysů autismu. Nebyly nalezeny žádné důkazy o pozitivním vlivu léčby na jádrové rysy autismu spojené s antidepresivy. Ve skutečnosti existovala jediná studie střední kvality údajů o placebo účincích s SSRI na restriktivní chování. Existovaly také důkazy o významných rizicích spojených s užíváním citalopramu. Na základě svých odborných znalostí a názorů dospěla skupina tvůrců zdrojového KDP k závěru, že antidepresiva by neměla být používána k cílenému ovlivnění jádrových rysů autismu u dětí a dospívajících. Nebyly nalezeny žádné důkazy o přínosu antikonvulziv na celkové autistické chování. Nebyly rovněž nalezeny žádné důkazy o významných nežádoucích účincích antikonvulziv. Skupina tvůrců zdrojového KDP však na základě svých znalostí a zkušeností dospěla k rozhodnutí, že antikonvulziva by neměla být používána při léčbě jádrových rysů autismu u dětí a dospívajících, protože je nutný další výzkum zkoumající účinnost a bezpečnost divalproexu sodného, aby bylo možné získat důkazy o klinicky významných účincích léčby.

Na dílčí otázky týkající se podskupin dětí/dospívajících s autismem (například děti v náhradní výchovné péči, děti ze skupin přistěhovalců a děti se smyslovými obtížemi) nebo charakteristik intervencí (například její intenzity a délky trvání) nebyly k dispozici žádné důkazy, nebo jich bylo velmi málo. Vzhledem k absenci důkazů se skupina tvůrců zdrojového KDP těmito otázkami dále nezabývala.

### 3. Farmakologické intervence změřené na problémové chování

#### Klinická otázka č. 14

#### Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy chování u dětí a dospívajících s autismem?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci.* Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění poruch chování u autismu jako přímý, nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba. nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

\*Pokud jsou někteří, ale ne všichni účastníci studie způsobilí pro přezkum, požádáme autory studie o rozčleněné údaje. Pokud nebude možné získat příslušné rozčleněné údaje, bude studie zařazena, pokud je většina (alespoň 51 %) jejich účastníků způsobilá pro přezkum. Pokud není možné určit přesné procento účastníků studie, kteří jsou způsobilí, pak bude studie zařazena, pokud jsou její účastníci způsobilí v průměru (například průměrný věk účastníků je nižší než 19 let).

#### Doporučení č. 65–68

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
65. Zvažte antipsychotickou medikaci pro zvládnání problémového chování u dětí a dospívajících s autismem, pokud psychosociální nebo jiné intervence nejsou dostatečné nebo nemohou být provedeny kvůli závažnosti chování. Antipsychotickou medikaci by měl zpočátku předepisovat a sledovat dětský psychiatr a/nebo psychiatr pro dospělé, který by měl: <ul style="list-style-type: none"> <li>identifikovat cílové chování;</li> <li>rozhodnout o vhodném opatření pro sledování účinnosti, včetně frekvence a závažnosti chování a míry celkového dopadu;</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

<ul style="list-style-type: none"> <li>• po 3–4 týdnech zkontrolovat účinnost a případné nežádoucí účinky léku;</li> <li>• ukončit léčbu, pokud se po 6 týdnech neobjeví klinicky významná odpověď.</li> </ul>				
<p>66. Pokud jsou předepsána antipsychotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• začněte s nízkou dávkou,</li> <li>• použijte minimální účinnou dávku,</li> <li>• pravidelně kontrolujte přínos antipsychotické medikace a případné nežádoucí účinky.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„start“ „use“ „review“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>67. Při výběru antipsychotické léčby berte v úvahu vedlejší účinky, preference dítěte/dospívajícího s autismem (případně jeho rodičů nebo opatrovníka) a reakci na předchozí léčbu antipsychotiky.</p>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„take into account“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>68. Pokud je předepisování přeneseno na primární nebo komunitní péči, měl by specialista dát praktickému lékaři jasné pokyny, kdo bude zodpovědný za další předepisování:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• výběr cílového chování,</li> <li>• sledování prospěšných a nežádoucích účinků,</li> <li>• možnost minimálně účinného dávkování,</li> <li>• navrhovaná délka léčby a plány na ukončení léčby.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„should give“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Souhrn důkazů

Šedesát tři publikací z vyhledávání splnilo kritéria pro revizi plných textů. Z nich 18 randomizovaných kontrolovaných studií poskytlo relevantní klinické důkazy a bylo zahrnuto do přehledu. Patnáct z těchto studií zkoumalo účinnost farmakologických intervencí na problémové chování, které vyvolává problémy, jako přímý výstup (cíl intervence) a tři poskytly údaje o účinnosti na problémové chování jako nepřímý výstup. Všechny studie byly publikovány v recenzovaných časopisech v letech 1993–2012. Z analýzy bylo vyloučeno 45 studií. Nejčastějšími důvody pro vyloučení bylo, že údaje nebylo možné extrahovat, léčivo bylo staženo z trhu z důvodu významných obav o bezpečnost (v případě fenfluraminu), velikost vzorku byla příliš malá (méně než deset účastníků v každé větvi) nebo se jednalo o systematický přehled bez použitelných údajů.

Tři studie zkoumaly účinky antikonvulziv na problémové chování jako přímý výstup.<sup>215,238,239</sup> Jedna studie zkoumala nepřímé účinky antidepresiv na problémové chování.<sup>232</sup> Jedna studie zkoumala přímé účinky antihistaminik (jako doplňku antipsychotik) na problémové chování.<sup>217</sup> Jedna studie zkoumala účinky antioxidantů na problémové chování jako přímý výstup.<sup>231</sup> Šest studií uvedených v celkem devíti publikacích zkoumalo účinky antipsychotik na problémové chování jako přímý výstup.<sup>233,235–237,240–244</sup> Jedna studie zkoumala účinky antipsychotik na problémové chování jako nepřímý výstup.<sup>221</sup> Jedna studie zkoumala účinky antivirotik na problémové chování jako přímý výstup.<sup>245</sup> Jedna studie zkoumala účinky nootropik (jako doplňku antipsychotik) na problémové chování jako přímý výstup.<sup>246</sup> Jedna studie zkoumala účinky metylxantinů (jako doplňku antipsychotik) na problémové chování jako přímý výstup.<sup>247</sup> Jedna studie zkoumala účinky antagonistů opioidů na problémové chování jako přímý výstup.<sup>248</sup> A konečně, jedna studie zkoumala nepřímé účinky selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) na problémové chování.<sup>218</sup>

## Klinické důkazy

### Účinek farmakologických intervencí na problémové chování

#### Vliv antikonvulziv na problémové chování jako přímý výstup

Dvě ze zahrnutých studií o antikonvulzivech srovnávaly divalproex s placebem u dětí s autismem.<sup>215,238</sup> Jedna studie srovnávala kombinaci topiramátu a risperidonu s kombinací placebo a risperidonu.<sup>239</sup>

Pro antikonvulziva bylo možné provést pouze jednu metaanalýzu. Tato metaanalýza se dvěma studii prokázala statisticky nevýznamný účinek divalproexu na dráždivost měřenou pomocí ABC. Údaje z jednotlivých studií rovněž nezjistily významný vliv divalproexu na podrážděnost měřenou podle OAS, agresivitu měřenou podle celkového skóre OAS ani na celkovou závažnost nebo celkové zlepšení podle CGI. Byly však nalezeny středně kvalitní důkazy z jednotlivých studií o statisticky významném a velkém účinku divalproexu na dichotomickou míru pozitivní odpovědi na léčbu pro globální zlepšení („výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“ na CGI-I), přičemž u účastníků, kteří dostávali divalproex, byla téměř sedmkrát vyšší pravděpodobnost, že budou vykazovat pozitivní odpověď na léčbu než u účastníků, kteří dostávali placebo.

Smíšené účinky léčby byly pozorovány také u topiramátu (jako doplňku k risperidonu) s důkazy střední kvality pro velký a statisticky významný účinek, a to na subškály podrážděnost, stereotypní chování a hyperaktivita ABC, ale nesignifikantní účinek na subškály letargie a nevhodnou řeč.

Nebyly nalezeny žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích antikonvulziv.

#### Vliv antidepresiv na problémové chování jako nepřímý výstup

Jediná zařazená studie s antidepresivy srovnávala citalopram s placebem u dětí s autismem.<sup>232</sup>

Nebyl prokázán statisticky významný pozitivní účinek citalopramu na problémové chování měřený subškálami ABC. Z této studie však vyplynuly důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s citalopramem, jako byla zvýšená hladina energie; disinhibované, impulzivní nebo vtíravé chování; snížená pozornost a koncentrace; hyperaktivita; stereotypie; průjem; jakákoliv nespavost, iniciální nespavost nebo obtíže s usínáním.

#### Vliv antihistaminik na problémové chování jako přímý výstup

Jedna zařazená studie věnující se účinkům antihistaminik srovnávala kombinaci cyproheptadinu a haloperidolu s kombinací placebo a haloperidolu u dětí s autismem.<sup>217</sup>

V jedné studii byl prokázán velký účinek cyproheptadinu (jako doplňku k haloperidolu) na problémové chování, měřeno celkovým skóre ABC. Nebyly nalezeny žádné důkazy o statisticky významných nežádoucích účincích spojených s cyproheptadinem.

#### Vliv antioxidantů na chování náročné na péči jako přímý výstup

Jedna zařazená studie zabývající se vlivem antioxidantů srovnávala N-acetylcystein s placebem u dětí s autismem.<sup>231</sup>

Nebyl prokázán statisticky významný účinek léčby N-acetylcysteinem na chování náročné na péči, měřeno pomocí ABC, CGI-S nebo CGI-I. Nebyly rovněž nalezeny žádné důkazy o statisticky významných nežádoucích účincích spojených s N-acetylcysteinem.

## Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

Tři studie se věnovaly vlivu antipsychotika risperidonu v porovnání s placebem.<sup>233,237,242</sup> Dvě studie srovnávaly aripiprazol s placebem.<sup>235,240</sup> Údaje ze dvou studií umožnily také srovnání nízkých dávek antipsychotik (0,125–0,175 mg/den risperidonu;<sup>237</sup> 5 mg/den aripiprazolu<sup>235</sup>) s placebem. Jedna ze zahrnutých studií srovnávala pokračování v léčbě risperidonom nebo změnu léčby s podáváním placebo;<sup>244</sup> druhá studie uvedla údaje o míře relapsu po přerušení léčby.<sup>233</sup> A konečně jedna ze studií o antipsychotících srovnávala risperidon s haloperidolem.<sup>221</sup>

Z metaanalýz se čtyřmi studii vyplývá velký a statisticky významný účinek risperidonu nebo aripiprazolu (bez statisticky významných rozdílů v podskupinách) na dichotomickou míru pozitivní odpovědi na léčbu měřenou počtem účastníků, u nichž došlo ke zlepšení o více než 25 % v testu ABC podrážděnosti a/nebo kteří byli hodnoceni jako „výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“ v testu CGI-I, přičemž u účastníků, kteří dostávali antipsychotika, byla více než dvakrát vyšší pravděpodobnost pozitivní odpovědi na léčbu než u účastníků, kteří dostávali placebo.

Kvalita důkazů však byla snížena na nízkou z důvodu značné až významné heterogenity. Z metaanalýz čtyř studií vyplynuly důkazy střední kvality o statisticky významném účinku risperidonu nebo aripiprazolu (bez statisticky významných rozdílů v podskupinách) na kontinuální měřítka problémového chování, včetně subškál ABC podrážděnost a hyperaktivita (velký účinek) a letargie/sociální stažení a stereotypní chování (malý účinek), a důkazy nízké kvality o středním účinku na subškálu ABC nevhodná řeč. Existovaly také důkazy z metaanalýzy se dvěma studii o velkém účinku risperidonu na cílové symptomy definované rodiči; kvalita důkazů však byla snížena na velmi nízkou kvůli obavám z rizika zkreslení, nekonzistenci a malé velikosti vzorku. Metaanalýza se dvěma studii navíc odhalila velký efekt risperidonu na pozitivní léčebnou odpověď na globální stav měřený pomocí CGI-I, přičemž u účastníků, kteří dostávali risperidon, byla téměř třikrát vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou v hodnocení CGI-I skóre „výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“, než u účastníků, kteří dostávali placebo. Existovaly také důkazy o pozitivním účinku léčby na kontinuální měření globálního stavu s důkazy z metaanalýzy dvou studií o malých a statisticky významných účincích risperidonu nebo aripiprazolu (bez statisticky významných rozdílů v podskupinách) na globální závažnost měřenou pomocí CGI-S a důkazy z jedné studie o velkém účinku risperidonu na globální zlepšení měřené pomocí CGI-I. Kvalita důkazů o účincích na globální stav však byla nízká kvůli obavám z rizika zkreslení (nejasné zaslepení hodnocení výsledků) a malé velikosti vzorku. A v poslední řadě, existovaly středně kvalitní důkazy z jednotlivých studií o velkém účinku risperidonu na dichotomický ukazatel pozitivní odpovědi na léčbu cílových symptomů definovaných rodiči (u účastníků, kteří dostávali risperidon, byla více než třikrát vyšší pravděpodobnost, že budou hodnoceni jako rozhodně lepší nebo lepší), a o velkém účinku risperidonu na maladaptivní chování měřené pomocí VABS.

Byly rovněž nalezeny důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s antipsychotiky: zvýšené riziko jakéhokoli nežádoucího účinku, zvýšené riziko klinicky relevantního přírůstku hmotnosti, kontinuální nárůst hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, zácpa, zvýšená hladina prolaktinu, změny hladiny leptinu, změny frekvence pulzu, somnolence/spavost, únava, sedace, rýma, horečka, tachykardie, slinění a třes.

V rámci studie, která používala jako primární výsledné měřítko skóre subškály ABC Podrážděnost, bylo rovněž zkoumáno, zda jsou účinky léčby ovlivněny demografickými proměnnými. U žádné ze

zkoumaných demografických proměnných nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v podskupinách, jak je uvedeno níže:<sup>233</sup>

- Věk (> 8,15 let / < 8,15 let; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,00$ ,  $df = 1$ ,  $p = 1,00$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Vzdělání rodičů (vysokoškolské vzdělání / < univerzitní vzdělání; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,10$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,75$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Etnická příslušnost (jiná než bílá / bílá; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,31$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,58$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Příjem (> \$50 tisíc / < \$50 tisíc; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,12$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,73$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- IQ (> 48 / < 48; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,57$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,45$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Závažnost (CGI-S > 5 / CGI-S < 5; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,01$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,92$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Narušení sociální interakce (narušení sociální interakce ADI-R > 27 / sociální postižení ADI-R < 27; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,70$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,40$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Porucha komunikace (porucha komunikace ADI-R > 17 / porucha komunikace ADI-R < 17; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,09$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,77$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Stereotypie (stereotypie ADI-R > 8 / stereotypie ADI-R < 8; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,06$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,80$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružené příznaky OCD (CYBOCS > 16 / CYBOCS < 16; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,76$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,38$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružené příznaky nepozornosti ADHD (CSI ADHD-Inattention > 18 / CSI ADHD-Inattention < 18; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 4,02$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,05$ ,  $I^2 = 75,1 \%$ ).
- Přidružené příznaky hyperaktivity ADHD (CSI ADHD-Hyperactivity > 17 / CSI ADHD-Hyperaktivita < 17; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,97$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,33$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružené příznaky poruchy chování (CSI Conduct > 3 / CSI Conduct < 3; test na rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 2,75$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,10$ ,  $I^2 = 63,7 \%$ ).
- Přidružená porucha opozičního vzdoru ODD (CSI Opositional > 10 / CSI Opositional < 10; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,50$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,48$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružená enuréza (CSI Enuréza > 1 / CSI Enuréza < 1; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,24$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,63$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružená enkopréza (CSI Encopresis > 0 / CSI Encopresis < 0; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 1,30$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,25$ ,  $I^2 = 23,2 \%$ ).
- Přidružené příznaky úzkosti (CSI Anxiety > 13 / CSI Anxiety < 13; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,16$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,69$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružené příznaky anorexie (CSI Anorexia > 0 / CSI Anorexia < 0; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,41$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,52$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Přidružené příznaky bulimie (CSI Bulimia > 0 / CSI Bulimia < 0; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,14$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,71$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).
- Souběžné příznaky deprese (CSI Depression > 2 / CSI Depression < 2; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,42$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,51$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).

- Současné příznaky bipolární poruchy (CSI Bipolar disorder > 6 / CSI Bipolar disorder < 6; test pro rozdíly v podskupinách:  $\chi^2 = 0,01$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,93$ ,  $I^2 = 0 \%$ ).

Dvě ze studií zahrnutých do výše uvedených metaanalýz obsahovaly více než jedno rameno aktivní intervenční léčby s nízkou, vysokou<sup>235,237</sup> a střední<sup>235</sup> dávkou. Pro účely metaanalýz byly tyto skupiny sloučeny, nicméně další analýza zkoumala účinky nízké dávky oproti placebo. Ve dvou studiích byl prokázán mírný účinek nízkých dávek risperidonu nebo aripiprazolu (bez statisticky významných rozdílů v podskupinách) na dichotomické měřítko pozitivní léčebné odpovědi měřené počtem účastníků, u nichž došlo ke zlepšení o více než 25 % v testu ABC Podrážděnost a/nebo kteří byli hodnoceni jako „výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“ v testu CGI-I, přičemž u účastníků, kteří dostávali nízké dávky risperidonu nebo aripiprazolu, byla téměř 1,5krát vyšší pravděpodobnost pozitivní léčebné odpovědi než u účastníků, kteří dostávali placebo. Kvalita důkazů však byla ponížena na nízkou kvůli obavám z rizika zkreslení (nejasné zaslepení hodnocení výsledků) a malé velikosti vzorku. Existovaly také důkazy z jedné studie o mírném účinku nízké dávky risperidonu na podrážděnost měřenou subškálou ABC (střední kvalita důkazů) a o mírném účinku nízké dávky aripiprazolu na subškály ABC Hyperaktivita a Stereotypní chování (nízká kvalita důkazů); účinky nízké dávky aripiprazolu však nebyly významné pro subškály Letargie/Sociální stažení a Nevhodná řeč. Rovněž byly pozorovány nesignifikantní účinky pro nízkou dávku risperidonu na dichotomickém měřítku pozitivní odpovědi na léčbu pro globální stav a pro nízkou dávku risperidonu nebo aripiprazolu (bez statisticky významných rozdílů v podskupinách) na kontinuálním měřítku globální závažnosti. Byly rovněž prokázány statisticky významné nežádoucí účinky spojené s nízkými dávkami antipsychotik: klinicky relevantní přírůstek hmotnosti, kontinuální nárůst hmotnosti a zvýšená chuť k jídlu.

Ze dvou RCT byly získány důkazy střední kvality o velkém a statisticky významném účinku pokračování léčby risperidonem na míru relapsu (počet účastníků, u nichž došlo ke zhoršení o více než 25 % v ABC subškále Podrážděnost a kteří byli hodnoceni jako „horší/velmi horší“ v CGI-I), přičemž u účastníků, kteří pokračovali v léčbě risperidonem, byla pravděpodobnost relapsu o 72 % nižší než u účastníků, kteří přešli na placebo. Existovaly také důkazy jedné studie střední kvality o velkém a statisticky významném účinku pokračování v podávání risperidonu na prevenci relapsu. U pokračujícího risperidonu však byly pozorovány nesignifikantní účinky na dílčí škály ABC.<sup>233,244</sup>

Jedna studie zkoumala nepřímé účinky risperidonu (ve srovnání s haloperidolem) na problémové chování, měřené pomocí celkového skóre ABC, a nezjistila žádný důkaz o statisticky významném účinku léčby.<sup>221</sup>

### Vliv antivirotik na problémové chování jako přímý výstup

Jedna zařazená studie zkoumající vliv antivirotik na problémové chování u dětí s autismem srovnávala amantadin hydrochlorid (Symmetrel® sirup) s placebem odpovídající chuti a barvy.<sup>245</sup>

Nebyl prokázán pozitivní účinek léčby spojený s amantadin-hydrochloridem, měřený jako pozitivní odpověď na léčbu hodnocenou rodiči (> 25% zlepšení v ABC Podrážděnost a/nebo Hyperaktivita) nebo examínátorem („výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“ v CGI-I). Nebyly rovněž nalezeny žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s amantadin-hydrochloridem.

### Vliv nootropik na problémové chování jako přímý výstup

Jediná zařazená studie srovnávala kombinaci piracetamu a risperidonu s kombinací placeba a risperidonu.<sup>246</sup>

Existují středně kvalitní důkazy z jednotlivých studií o velkém účinku piracetamu (jako doplňku k risperidonu) na chování, které je problematické, měřeno celkovým skóre ABC. Nebyly nalezeny žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s piracetamem.

### Vliv metylxantinů na problémové chování jako přímý výstup

Jediná zařazená studie s metylxantiny zahrnovala srovnání kombinace pentoxifylinu a risperidonu a kombinace risperidonu a placeba.<sup>247</sup>

Existují středně kvalitní důkazy z jednotlivých studií o velkém účinku pentoxifylinu (jako doplňku k risperidonu) na problematické chování, měřeno subškálami ABC. Nebyly k dispozici žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s pentoxifylinem.

### Vliv antagonistů opioidů na problematické chování jako přímý výstup

V jediné zahrnuté studii s antagonisty opioidů byl srovnáván naltrexon s placebem.<sup>248</sup>

Nebyl prokázán pozitivní účinek léčby spojený s naltrexonem měřený dichotomickou mírou pozitivní odpovědi na léčbu „výrazně zlepšeno/velmi zlepšeno“ na CGI-I. Nebyly zjištěny také žádné důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s naltrexonem.

### Vliv selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) na problémové chování jako nepřímý výstup

Jedna zařazená studie SNRI srovnávala atomoxetin s placebem a zkoumala nepřímé účinky na problémové chování.<sup>218</sup> Nebyly nalezeny žádné důkazy o nepřímých pozitivních účincích léčby atomoxetinem na problémové chování, měřeno pomocí subškál ABC. Z této studie však vyplynuly důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s atomoxetinem se zvýšeným rizikem nevolnosti a snížené chuti k jídlu během studie.

## Tabulky důkazů

Důkazy, na nichž je založeno toto doporučení, jsou uvedeny v tabulkách E10.1–E10.15, Příloha E10.

## Závěry z důkazů

### Vliv farmakologických intervencí na problémové chování

Existují důkazy o pozitivních léčebných účincích antipsychotik na problémové chování. Většina důkazů o použití antipsychotik v léčbě problémového chování u dětí a dospívajících s autismem srovnává risperidon nebo aripiprazol s placebem a existují důkazy střední až nízké kvality o účincích léčby na podrážděnost, letargii, stereotypní chování, hyperaktivitu, nevhodnou řeč a problémové chování definované rodiči. Existují však také spolehlivé údaje naznačující nežádoucí účinky spojené s risperidonom nebo aripiprazolem, zejména zvýšení hmotnosti, zvýšení hladiny prolaktinu a tachykardie. Je také důležité poznamenat, že tyto studie probíhaly po krátkou dobu a o dlouhodobých účincích antipsychotik u dětí/dospívajících s autismem je toho známo velmi málo.

O účincích antikonvulziv, antioxidantů, antivirotik nebo antagonistů opioidů nebyly k dispozici dostatečné nebo jednoznačné důkazy. Existovaly důkazy, že antidepresiva (citalopram) jsou spojena se škodlivými účinky, ale nikoliv s pozitivním efektem.

Existují důkazy, že antihistaminika (cyproheptadin), nootropika (piracetam) a metylxantiny (pentoxifylin) užívané jako doplněk k antipsychotiku mohou zlepšit problémové chování. Toto tvrzení však vychází pouze z jedné malé studie pro každý lék.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Existují důkazy o pozitivních léčebných účincích antipsychotické medikace na problémové chování. Existují však také důkazy o významných škodách spojených s risperidonem nebo aripiprazolem.

Mechanismy, kterými tyto léky působí jakýkoli příznivý účinek, nebyly z přezkoumávaných dat jasné a nebylo také jasné, zda jsou účinky zprostředkovány změnou jakýchkoli psychotických příznaků, snížením úrovně úzkosti nebo obecnějším zklidněním. Skupina tvůrců zdrojového KDP proto usoudila, že antipsychotika lze zvážit pro léčbu a zvládnání problémového chování, včetně podrážděnosti, letargie a sociálního stažení, stereotypního chování, hyperaktivity a nedodržování pravidel a nevhodné řeči, u dětí a dospívajících s autismem.

Skupina tvůrců zdrojového KDP uznala, že antipsychotika se často používají k léčbě chování, které vyvolává problémy, aniž by byly přezkoumány základní příčiny tohoto chování, a shodla se na tom, že funkční analýza chování by měla být základní součástí léčby. Tato analýza by měla spolu se zvážením případných souběžně existujících duševních nebo tělesných poruch a širšího sociálního a fyzického prostředí pomoci určit, zda by mělo být antipsychotikum použito.

Výsledky ekonomické analýzy doporučení naznačují, že risperidon a případně i jiná antipsychotika, jejichž pořizovací náklady jsou srovnatelné s náklady na risperidon (například antipsychotika dostupná jako generika), jsou pravděpodobně nákladově efektivní pro léčbu problémového chování u dětí a dospívajících s autismem (ekonomická analýza byla provedena NICE a odpovídá kontextu britské zdravotní péče). Risperidon se podle výsledků analýzy jevil jako nákladově efektivní, zejména ve formě tablet a perorálního roztoku, ale aripiprazol nikoli. Analýza brala v úvahu risperidon a aripiprazol, protože to byla jediná antipsychotika, pro která byly k dispozici klinické důkazy. Protože neexistovaly žádné důkazy o významných rozdílech v účinnosti nebo profilu nežádoucích účinků mezi těmito dvěma léčivými, použila ekonomická analýza souhrnné klinické údaje o obou antipsychotikách; případné rozdíly v relativní nákladové efektivitě obou léčiv tedy vyplývaly výhradně z rozdílů v jejich pořizovacích nákladech. Z tohoto důvodu nemohou výsledky vést k bezpečným závěrům ohledně relativní nákladové efektivity různých antipsychotik.

Ekonomická analýza se vyznačovala řadou omezení, včetně nedostatečného zohlednění jiných nežádoucích účinků než přírůstkem hmotnosti, a to z důvodu nedostupnosti relevantních údajů o užitečnosti a nákladech, a také použití údajů o užitečnosti založených na Health Utility Index version 3 (HUI3), protože to byly jediné dostupné údaje o užitečnosti pro děti s autismem. Skupina tvůrců zdrojového KDP usoudila, že HUI3 není vhodný pro použití v této populaci, protože se přímo netýká

symptomů autismu; navíc hodnoty užitečnosti pro HUI3 byly získány od kanadské populace a je obtížné posoudit, zda tyto hodnoty vyjadřují preference britské populace.

Dalším důležitým omezením analýzy bylo, že kvůli nedostatku relevantních údajů nebylo možné zvážit potenciální krátkodobé a dlouhodobé úspory nákladů plynoucí ze snížení problémového chování, jakož i další související dlouhodobé přínosy. Ekonomická analýza proto pravděpodobně podcenila nákladovou efektivitu antipsychotik.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zvážila použití antipsychotik v jiných doporučených postupech NICE, jako je schizofrenie u dospělých, psychóza a schizofrenie u dětí a dospívajících a bipolární porucha. V těchto dalších souvislostech, kde byla řada antipsychotik hodnocena pro řadu různých použití, včetně chování, které vyvolává problémy, a rychlého zklidnění, prostřednictvím téměř dvou set randomizovaných kontrolovaných studií, byl zjištěn malý rozdíl, pokud vůbec nějaký, v klinické účinnosti nebo efektivitě některého z antipsychotik.

Hlavní rozdíl mezi jednotlivými antipsychotiky spočíval v rozsahu nežádoucích účinků, s nimiž byla jednotlivá léčiva nejčastěji spojována. Důkazů o účinnosti antipsychotik u dětí a dospívajících s autismem bylo velmi málo, s výjimkou některých o problémovém chování, a to pouze pokud jde o risperidon, aripiprazol a haloperidol.

Skupina tvůrců zdrojového KDP proto nedospěla k závěru, že by bylo vhodné doporučit nějaké konkrétní antipsychotikum, ale domnívala se, že výběr konkrétního antipsychotika by měl být ovlivněn zvážením profilu vedlejších účinků, osobních preferencí uživatele, případných předchozích zkušeností s užíváním léčiva a, což je důležité, jeho pořizovacích nákladů.

Skupina tvůrců zdrojového KDP se domnívala, že integrovaný přístup k léčbě problémového chování u dětí a dospívajících s autismem je důležitý, a proto usoudila, že antipsychotika by měla být obvykle používána ve spojení s psychosociálními intervencemi, s výjimkou případů, kdy je chování velmi závažné. Vzhledem k obavám z nežádoucích účinků spojených s užíváním antipsychotik a nedostatku údajů o dlouhodobých účincích dospěla skupina tvůrců zdrojového KDP k závěru, že pokud jsou antipsychotika používána k léčbě problémového chování u dětí a dospívajících s autismem, měl by lékař zvážit zahájení léčby nízkou dávkou a mělo by docházet k pravidelnému přezkoumávání přínosu léčiva, případných nežádoucích účinků (se zvláštním důrazem na sledování přírůstku hmotnosti). Měla by být zvolena minimální účinná dávka, která udrží zlepšení cílového chování.

Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že v léčbě by se nemělo pokračovat po 6 týdnech, pokud neexistuje jasný důkaz o významném klinickém přínosu. Na dílčí otázky týkající se konkrétních podskupin (například děti v náhradní výchovné péči, děti ze skupin přistěhovalců a děti se smyslovými obtížemi) nebo charakteristik intervencí (například intenzity a délky trvání) nebyly k dispozici žádné důkazy, nebo jich bylo velmi málo. Vzhledem k absenci důkazů skupina tvůrců zdrojového KDP o těchto otázkách dále nediskutovala.

## 4. Farmakologické intervence zaměřené na komorbidní psychiatrické poruchy

### Klinická otázka č. 15

**Jaké farmakologické intervence ovlivňují komorbidní psychiatrické poruchy u dětí a dospívajících s autismem?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci.* Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění komorbidních psychiatrických poruch u autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating Systém]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

\*Pokud jsou někteří, ale ne všichni účastníci studie způsobilí pro přezkum, požádáme autory studie o rozčleněné údaje. Pokud nebude možné získat příslušné rozčleněné údaje, bude studie zařazena, pokud je většina (alespoň 51 %) jejich účastníků způsobilá pro přezkum. Pokud není možné určit přesné procento účastníků studie, kteří jsou způsobilí, pak bude studie zařazena, pokud jsou její účastníci způsobilí v průměru (například průměrný věk účastníků je nižší než 19 let).

## Doporučení č. 69

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
69. Farmakologická intervence pro zvládnání komorbidních psychiatrických poruch by měla být nabídnuta dětem a dospívajícím s autismem, včetně ADHD, poruch chování, deprese, epilepsie, obsedantně kompulzivní poruchy, tělesné dysmorfické poruchy a posttraumatické stresové poruchy.	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	„Offer“	⊕⊕⊕⊕ až ⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Souhrn důkazů

### Vliv farmakologických intervencí na komorbidní psychiatrické poruchy

Čtyři studie z vyhledávání splnily kritéria způsobilosti pro revizi plného textu. Z nich jedna studie poskytla relevantní klinické důkazy a byla zahrnuta do přehledu. Tato studie zkoumala účinnost farmakologické intervence na koexistující symptomy ADHD jako přímý výstup intervence a byla publikována v odborném časopise v roce 2012.

Jedna studie selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) zkoumala přímé účinky na příznaky ADHD.<sup>218</sup>

## Klinické důkazy

### Vliv farmakologických intervencí na komorbidní psychiatrické poruchy

#### Vliv SNRI na ADHD jako přímý výstup

Studie SNRI srovnávala atomoxetin s placebem u dětí s autismem.<sup>218</sup>

Existují středně kvalitní důkazy o malém a statisticky významném účinku atomoxetinu na rodiči hodnocené symptomy ADHD měřené pomocí ADHD-RS na základě DSM-IV. Nesignifikantní účinky však byly pozorovány u všech dílčích škál CTRS-R:S hodnocených učitelem, u subškály Hyperaktivita škály ABC hodnocené rodiči a u zlepšení příznaků ADHD hodnoceného klinikem (CGI-ADHD-I). Tato studie prokázala statisticky významné škodlivé účinky spojené s atomoxetinem, přičemž u účastníků, kteří dostávali atomoxetin, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu nevolnosti během studie a více než čtyřikrát vyšší pravděpodobnost výskytu snížené chuti k jídlu než u účastníků, kteří dostávali placebo.

## Tabulky důkazů

Důkazy, na nichž je založeno toto doporučení, jsou uvedeny v tabulce E11.1, Příloha E11.

## Závěry z důkazů

### Souhrn klinických důkazů – vliv farmakologických intervencí na komorbidní psychiatrické poruchy

Nebyly nalezeny žádné důkazy o specifických intervencích pro autismus, které by mohly být provedeny při léčbě koexistujících duševních problémů, s výjimkou úzkosti.

## 5. Farmakologické intervence zaměřené na poruchy spánku

### Klinická otázka č. 16

#### Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy spánku u dětí a dospívajících s autismem?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci.* Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění poruch spánku u autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

\*Pokud jsou někteří, ale ne všichni účastníci studie způsobilí pro náš přezkum, požádáme autory studie o rozčleněné údaje. Pokud nebude možné získat příslušné rozčleněné údaje, bude studie zařazena, pokud je většina (alespoň 51 %) jejich účastníků způsobilá pro přezkum. Pokud není možné určit přesné procento účastníků studie, kteří jsou způsobilí, pak bude studie zařazena, pokud jsou její účastníci způsobilí v průměru (například průměrný věk účastníků je nižší než 19 let).

### Doporučení č. 70–72

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
70. Nepoužívejte farmakologickou intervenci na podporu spánku, s výjimkou případů kdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>problémy se spánkem přetrvávají i přes dodržování spánkového plánu,</li> <li>problémy se spánkem mají negativní dopad na dítě/dospívajícího a jeho rodinu nebo pečovatele.</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓
71. Pokud se k podpoře spánku používá farmakologická intervence, měla by se: <ul style="list-style-type: none"> <li>používat pouze po konzultaci se specializovaným pediatrem nebo psychiatrem s odbornými znalostmi v oblasti léčby autismu nebo dětské spánkové medicíny;</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„it should“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↑?

170

<ul style="list-style-type: none"> <li>• používat ve spolu s nefarmakologickými intervencemi;</li> <li>• pravidelně přezkoumávat, aby se vyhodnotila trvalá potřeba farmakologického zásahu a aby se zajistilo, že přínosy nadále převažují nad vedlejšími účinky a riziky.</li> </ul>				
72. Nepoužívejte omega-3 mastné kyseliny k řešení problémů se spánkem u dětí a dospívajících s autismem.	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓

## Souhrn důkazů

### Psychosociální a farmakologické intervence zaměřené na poruchy spánku

Devět studií z vyhledávání splnilo kritéria pro revizi plného textu. Z nich tři studie poskytly relevantní klinické důkazy a byly zahrnuty do přehledu, dvě z těchto studií zkoumaly účinnost psychosociálních a/nebo farmakologických intervencí na komorbidní problémy se spánkem jako přímý výstup (cíl intervence) a jedna studie zkoumala účinky na problémy se spánkem jako nepřímý výstup. Všechny studie byly publikovány v recenzovaných časopisech v letech 2009–2012. Z analýzy bylo vyloučeno šest studií.

Jedna čtyřramenná studie srovnávala kognitivně-behaviorální terapii (KBT), melatonin a kombinovanou léčbu s placebem a zkoumala přímé účinky na problémy se spánkem.<sup>249</sup> Další studie rovněž srovnávala melatonin s placebem a zkoumala účinky na problémy se spánkem jako přímý výstup.<sup>250</sup>

Nakonec jedna studie SNRI zkoumala účinky na problémy se spánkem jako nepřímý výstup.<sup>218</sup>

## Klinické důkazy

### Vliv psychosociálních a farmakologických intervencí zaměřených na problémy se spánkem

#### Vliv melatoninu na problémy se spánkem jako přímý výstup

Dvě ze zahrnutých studií porovnávaly melatonin s placebem.<sup>249,250</sup> Údaje z těchto dvou studií však nemohly být v metaanalýze sloučeny kvůli rozdílům v populaci. V jedné studii byli totiž účastníci rezistentní na léčbu psychosociálním programem spánkové hygieny.<sup>250</sup> Oproti tomu však v případě druhé studie byla psychosociální intervence zahrnuta jako aktivní intervenční rameno.<sup>249</sup> V obou studiích se také lišila léková forma podávaného melatoninu. V jedné studii byl použit melatonin s řízeným uvolňováním.<sup>249</sup> Oproti tomu v druhé studii byl použit melatonin s okamžitým uvolňováním.<sup>250</sup> Ve studii byl zahrnut smíšený vzorek osob s autismem a jedinců s vývojovými poruchami.<sup>250</sup> Protože však tento vzorek nesplňoval kritéria pro zařazení do přehledu, tj. > 50 % populace s diagnózou autismu, byly vyžádány a autorem studie poskytnuty nepublikované údaje rozčleněné pouze na autismus. Bohužel vzhledem k následně menší velikosti vzorku nebylo možné získat aktigrafické údaje, protože v každé větvi bylo méně než deset účastníků.<sup>250</sup>

Z jediné studie střední kvality vyplynul velký a statisticky významný účinek melatoninu (ve srovnání s placebem) na latenci nástupu spánku, probuzení po nástupu spánku, dobu spánku, celkovou dobu spánku a účinnost spánku a střední a statisticky významný účinek na dobu spánku měřenou pomocí aktigrafu.<sup>249</sup> Byly rovněž prokázány velké a statisticky významné účinky melatoninu založené na údajích z aktigrafu pro pozitivní léčebné odezvy na latenci nástupu spánku a efektivitu spánku, přičemž

u účastníků, kteří dostávali melatonin, byla více než 25krát vyšší pravděpodobnost, že latence nástupu spánku bude kratší než 30 minut nebo že se latence nástupu spánku sníží alespoň o 50 %, než u účastníků, kteří dostávali placebo, a u účastníků, kteří dostávali melatonin, byla více než 31krát vyšší pravděpodobnost, že budou vykazovat alespoň 85 % efektivity spánku, než u účastníků, kteří dostávali placebo.

Z této studie rovněž vyplynuly středně kvalitní důkazy o velkém a statisticky významném účinku melatoninu (ve srovnání s placebem) na celkové skóre dotazníku CSHQ a na dílčí škály CSHQ (odolnost vůči spánku, zpoždění nástupu spánku, noční probouzení a délka spánku) a o středně významném a statisticky významném účinku na dílčí škálu denní ospalosti CSHQ.<sup>249</sup> Nesignifikantní účinky byly pozorovány u subškál CSHQ úzkost ze spánku, parasomnie a poruchy dýchání ve spánku.

A konečně, v rámci jiné studie byly získány středně kvalitní důkazy o velkém a statisticky významném účinku melatoninu (ve srovnání s placebem) na latenci nástupu spánku měřenou pomocí spánkového deníku. Účinky na celkovou dobu spánku však nebyly významné.<sup>250</sup>

Jedna studie střední kvality prokázala velký a statisticky významný účinek melatoninu (ve srovnání s KBT) ve prospěch melatoninu na efektivitu spánku a mírný a statisticky významný účinek na latenci nástupu spánku, probuzení po nástupu spánku a celkovou dobu spánku.<sup>249</sup> Byly rovněž prokázány velké a statisticky významné účinky melatoninu založené na údajích aktigrafu pro pozitivní léčebné odezvy na latenci nástupu spánku a efektivitu spánku, přičemž u účastníků, kteří dostávali melatonin, byla více než čtyřikrát vyšší pravděpodobnost, že vykáží latenci nástupu spánku kratší než 30 minut nebo snížení latence nástupu spánku o nejméně 50 %, než u účastníků, kteří podstoupili KBT. U účastníků, kteří dostávali melatonin, byla více než pětikrát vyšší pravděpodobnost, že vykáží nejméně 85 % pro efektivitu spánku, než u účastníků, kteří podstoupili KBT.

Byl rovněž prokázán velký a statisticky významný účinek melatoninu (ve srovnání s KBT) ve prospěch melatoninu na celkové skóre CSHQ a na dílčí škály CSHQ (noční buzení, délka spánku) a mírné a statisticky významné účinky na dílčí škály CSHQ týkající se odolnosti vůči spánku a zpoždění nástupu spánku.<sup>249</sup> Odhad účinku však byl snížen na nízký z důvodu obav z rizika zkreslení (nezaslepené výsledné měření hodnocené rodiči) a malé velikosti vzorku. Nesignifikantní účinky byly pozorovány u subškál CSHQ úzkost ze spánku, parasomnie, poruchy dýchání ve spánku a denní ospalost.

V jedné studii se narativně uvádí, že nebyly hlášeny ani pozorovány žádné nežádoucí účinky a žádný z účastníků neodešel ze studie důvodu nežádoucích účinků.<sup>249</sup> V druhé studii byly hlášeny a analyzovány příznaky vzniklé při léčbě a nebyly prokázány žádné statisticky významné škodlivé účinky spojené s melatoninem.<sup>250</sup>

### Kombinace kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu při problémech se spánkem jako přímý výstup

Jediná studie, která zahrnovala kombinaci kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu (kombinovaná léčba), zahrnovala srovnání mezi kombinovanou léčbou a placebem, kombinovanou léčbou a pouze KBT a kombinovanou léčbou a pouze melatoninem.<sup>249</sup>

Existovaly středně kvalitní důkazy o velkém a statisticky významném účinku kombinované léčby ve srovnání s placebem na všechny průběžné výsledky měření spánku pomocí aktigrafu. Existovaly také

důkazy o velkých a statisticky významných účincích kombinované léčby založené na údajích z aktigrafu pro pozitivní léčebnou odpověď na latenci nástupu spánku a účinnosti spánku, přičemž u účastníků, kteří měli kombinovanou léčbu, byla téměř 56krát vyšší pravděpodobnost, že latence nástupu spánku bude kratší než 30 minut nebo že se latence nástupu spánku sníží alespoň o 50 %, než u účastníků, kteří dostávali placebo. U účastníků, kteří měli kombinovanou léčbu, byla více než 41krát vyšší pravděpodobnost, že účinnost spánku bude alespoň 85 %, než u účastníků, kteří dostávali placebo. Byly rovněž prokázány velké a statisticky významné účinky kombinované léčby (ve srovnání s placebem) ve prospěch kombinované léčby na celkové skóre CSHQ a na dílčí škály CSHQ (odpor k spánku, zpoždění nástupu spánku, úzkost ze spánku, noční probuzení, délka spánku a denní ospalost). Jediné nesignifikantní účinky byly pozorovány u dílčích škál CSHQ parasomnie a poruchy dýchání ve spánku. Je však důležité poznamenat, že u údajů CSHQ byl na rozdíl od údajů z aktigrafu odhad účinku snížen na nízký z důvodu obav z rizika zkreslení (měření výsledků nezaslepenými rodiči) a malé velikosti vzorku.

Byly také nalezeny důkazy o přínosu kombinované léčby oproti KBT pouze na latenci nástupu spánku, probuzení po nástupu spánku, celkovou dobu spánku a efektivitu spánku měřenou na základě kontinuálních dat z aktigrafu a důkazy o velkém a statisticky významném účinku kombinované léčby oproti KBT na základě dichotomického měření dat z aktigrafu. U účastníků, kteří podstupovali kombinovanou léčbu, byla více než devětkrát vyšší pravděpodobnost, že latence nástupu spánku bude kratší než 30 minut nebo že se latence nástupu spánku sníží alespoň o 50 %, než u účastníků, kteří absolvovali pouze KBT. U účastníků, kteří podstupovali kombinovanou léčbu, byla téměř sedmkrát vyšší pravděpodobnost, že účinnost spánku bude alespoň 85 %, než u účastníků, kteří absolvovali pouze KBT. Kromě toho byly prokázány přínosy kombinované léčby ve srovnání s pouze KBT ve všech subškálách dotazníku CSHQ vyplňovaného rodiči s výjimkou jedné (poruchy dýchání ve spánku).

Nakonec byl také prokázán přínos kombinované léčby oproti přípravku obsahujícímu pouze melatonin na latenci nástupu spánku, probuzení po nástupu spánku a celkovou dobu spánku měřenou pomocí kontinuálních dat z aktigrafu. Byly také nalezeny důkazy o velkém a statisticky významném účinku kombinované léčby oproti přípravku obsahujícímu pouze melatonin na dichotomické měření založené na datech z aktigrafu, přičemž u účastníků, kteří podstupovali kombinovanou léčbu, byla více než dvakrát vyšší pravděpodobnost, že latence nástupu spánku bude kratší než 30 minut nebo že se latence nástupu spánku sníží alespoň o 50 %, než u účastníků, kteří dostávali pouze melatonin. Byly rovněž prokázány účinky kombinované léčby ve srovnání s přípravkem obsahujícím pouze melatonin, pokud jde o celkové skóre problémů se spánkem měřené pomocí dotazníku CSHQ a dílčí škály dotazníku CSHQ týkající se odolnosti vůči spánku, zpoždění nástupu spánku, úzkosti ze spánku a nočního buzení.

### Vliv SNRI na problémy se spánkem jako nepřímý výstup

Jedna zařazená studie SNRI srovnávala atomoxetin s placebem u dětí s autismem.<sup>218</sup>

Nebyl prokázán statisticky významný vliv atomoxetinu na problémy se spánkem jako nepřímý výstup měřený pomocí škály měření spánku specifické pro danou studii. V této studii však byly nalezeny důkazy o statisticky významných škodlivých účincích spojených s atomoxetinem, přičemž u účastníků, kteří dostávali atomoxetin, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu nevolnosti během studie a více než čtyřikrát vyšší pravděpodobnost výskytu snížené chuti k jídlu než u účastníků, kteří dostávali placebo.

## Souhrn klinických důkazů – vliv intervencí na problémy se spánkem

Existují středně kvalitní důkazy o pozitivních účincích KBT, melatoninu a kombinované léčby na problémy se spánkem u dětí s autismem. Analýza však byla omezena na údaje z jednotlivých studií, protože i v případě melatoninu, kde byly zahrnuty pouze dvě studie, rozdíly v populaci souboru a složení melatoninu znamenaly, že metaanalýza nebyla možná.

### Tabulky důkazů

Důkazy, na nichž je založeno toto doporučení, jsou v tabulkách E12.1–E12.6, Příloha E12.

### Závěry z důkazů

#### Vliv farmakologických intervencí na poruchy spánku

Existují středně kvalitní důkazy o pozitivních účincích KBT, melatoninu a kombinované léčby na problémy se spánkem u dětí s autismem. Analýza však byla omezena na údaje z jednotlivých studií, protože i v případě melatoninu, kde byly zahrnuty studie dvě, nebylo kvůli rozdílům v populaci a lékových formách podávaného melatoninu provedení metaanalýzy možné. Existují důkazy z jediné studie o negativních účincích doplňku stravy s omega-3 mastnými kyselinami na problémy se spánkem u dětí s autismem. Z narativního přehledu účinků totiž vyplývá, že u skupiny, která dostávala omega-3 mastné kyseliny, se stav zhoršil, zatímco u kontrolní skupiny se zdravou stravou došlo k určitému zlepšení. Nakonec nebyly nalezeny žádné důkazy o významných přínosech nebo rizicích spojených s biomedicínskými intervencemi zaměřenými na gastrointestinální symptomy.

### Odůvodnění doporučení

#### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Skupina tvůrců zdrojového KDP se shodla, že důkazy o KBT, melatoninu a kombinované léčbě jsou slibné, ale než by mohla zvážit doporučení některé z těchto léčebných metod, vyžadovaly by replikaci v dalších RCT. Odborný názor skupiny tvůrců zdrojového KDP byl, že KBT popsaná v části věnované důkazům se velmi podobá tomu, co je obvykle součástí intervence zaměřené na spánkovou hygienu. S ohledem na negativní léčebný účinek spojený s omega-3 mastnými kyselinami a na základě odborného názoru se skupina tvůrců zdrojového KDP rozhodla, že doporučení nepoužívat tuto léčbu při problémech se spánkem u dětí a dospívajících s autismem je oprávněné.

Vzhledem k tomu, že spánek může být pro děti a dospívající s autismem a jejich rodiny nebo pečovatele významným problémem, rozhodla se skupina tvůrců zdrojového KDP po konzultaci se zúčastněnými stranami sestavit cestu k řešení problémů se spánkem. Shodli se na tom, že prvním krokem by mělo být úplné posouzení jakéhokoli problému se spánkem, aby se určila jeho přesná povaha a všechny faktory, které by k němu mohly přispívat, jako je spánkové prostředí, komorbidity a současná medikace. Po tomto posouzení by podle názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP měli být rodiče a pečovatelé podporováni při vypracování spánkového plánu, který by dítě/dospívajícího povzbudil k vytvoření pozitivních spánkových návyků, a měli by používat deník k zaznamenávání spánkových návyků a doby spánku.

Ačkoli nebyly nalezeny žádné důkazy pro specifickou farmakologickou intervenci, skupina tvůrců zdrojového KDP připustila, že v některých případech budou behaviorální intervence neúčinné a problémy se spánkem dítěte/dospívajícího budou přetrvávat, což může mít škodlivý dopad na pacienta, i na jeho rodinu nebo pečovatele. Skupina tvůrců zdrojového KDP zastávala názor, že farmakologické zásahy by se měly zvažovat až po dosažení tohoto bodu a měly by se používat pouze po konzultaci se specializovaným pediatrem nebo psychiatrem, který má odborné znalosti v oblasti léčby autismu nebo dětské spánkové medicíny, a ve spojení s behaviorálními zásahy.

Skupina tvůrců zdrojového KDP si rovněž přála zdůraznit, že veškeré léky na podporu spánku by měly být pravidelně přezkoumávány, aby se zajistilo, že jejich přínos i nadále převažuje nad vedlejšími účinky a riziky u dětí a dospívajících s autismem. V neposlední řadě by hlasité chrápání, dušení nebo svědectví apnoe měly vést k odeslání k odborníkovi na spánek, aby se vyloučila diagnóza obstrukční spánkové apnoe.

## Doporučení: Biomedicínské intervence – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

### 1. Biomedicínské intervence zaměřené na jádrové příznaky autismu

#### Klinická otázka č. 17

Jaké biomedicínské intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Děti a dospívající (od narození do 19. roku života) s autismem (v celém rozsahu rozumových schopností) a jejich rodiny a opatrovníci.* Zohlední se zvláštní potřeby v oblasti řízení a podpory: <ul style="list-style-type: none"> <li>děti v náhradní výchovné péči,</li> <li>skupiny přistěhovalců,</li> <li>děti s regresí v dovednostech.</li> </ul> Mezi vyloučené skupiny patří: <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí (od 19 let)</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Biomedicínské intervence zaměřené na zlepšení jádrových příznaků autismu jako přímý nebo nepřímý výstup.
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná léčba, nebo obvyklá léčba (včetně placeba a kontroly na čekacím seznamu) až do přijetí intervence, další aktivní intervence.
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celkové autistické chování (měřeno celkovým skóre na kontrolních seznamech nebo stupnicích autistického chování, včetně stupnice CARS [Childhood Autism Rating Scale]).</li> <li>Narušená reciproční sociální komunikace a interakce (měřeno pomocí: diagnostických škál včetně komunikační a sociální interakce podle observační diagnostické metody ADOS [Autism Diagnostic Observation Schedule]; škál sociálních dovedností včetně dotazníku SSRS [Social Skills Rating System]; pozornost a zapojení měřeny pozorováním).</li> <li>Omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování (měřeno: diagnostickými stupnicemi včetně domény ADOS/ADOS-G); stupnicemi repetitivního chování; kompulze měřeny dětskou verzí škály pro hodnocení obsesí a kompulzí CY-BOCS [Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]).</li> </ul>

\*Pokud jsou někteří, ale ne všichni účastníci studie způsobilí pro náš přezkum, požádáme autory studie o rozčleněné údaje. Pokud nebude možné získat příslušné rozčleněné údaje, bude studie zařazena, pokud je většina (alespoň 51 %) jejich účastníků způsobilá pro přezkum. Pokud není možné určit přesné procento účastníků studie, kteří jsou způsobilí, pak bude studie zařazena, pokud jsou její účastníci způsobilí v průměru (například průměrný věk účastníků je nižší než 19 let).

#### Doporučení č. 73

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pro léčbu autismu u dětí a dospívajících v žádném případě nedoporučujeme používat tyto intervence: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sekretin</li> <li>Chelatace</li> <li>Hyperbarická oxygenoterapie</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕ nebo ⊕⊕⊕⊕	↓↓

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vylučovací diety (například bezlepkovou nebo bezkaseinovou dietu)</li> </ul>				
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

## Souhrn důkazů

Šedesát devět publikací z vyhledávání splnilo kritéria způsobilosti pro revizi plného textu. Z nich 27 randomizovaných kontrolovaných studií poskytlo relevantní klinické důkazy a bylo zahrnuto do přehledu. Devatenáct z těchto studií zkoumalo účinnost biomedicínských intervencí na jádrové rysy autismu jako přímý výstup (cíl intervence) a osm poskytlo údaje o jádrových rysech autismu jako nepřímý výstup. Všechny studie byly publikovány v recenzovaných časopisech v letech 1992–2013. Kromě toho bylo z analýzy vyloučeno 42 studií. Nejčastějšími důvody pro vyloučení bylo, že studie byla systematickým přehledem bez nových použitelných údajů a případné výsledky metaanalýzy nebylo vhodné extrahovat, nerandomizované přiřazení do skupiny, údaje o účinnosti nebylo možné extrahovat (a autoři studie nereagovali na žádost o poskytnutí dat) a malá velikost vzorku (méně než deset účastníků v každé větvi).

### Biomedicínské intervence zaměřené na celkové autistické chování

Z 24 studií byly získány údaje o přímých a nepřímých účincích biomedicínských intervencí na celkové autistické chování.

Tři publikace uváděly výzkum účinků doplňkových terapií na celkové autistické chování jako přímý výstup.<sup>251–253</sup> Jedna z těchto publikací byla abstraktem z konference.<sup>252</sup> Jedna byla disertační prací.<sup>253</sup> Údaje a charakteristiky studií však byly převzaty ze systematického přehledu.<sup>254</sup>

Čtyři studie zkoumaly účinky doplňkových terapií na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>255–258</sup> Čtyři studie zkoumaly účinky hormonů na celkové autistické chování jako přímý výstup.<sup>259–262</sup> Dvě studie uvedené ve třech publikacích zkoumaly nepřímé účinky hormonů na celkové autistické chování.<sup>263–265</sup> Dvě studie, z nichž jedna byla uvedena ve dvou publikacích, zkoumaly účinky lékařských postupů na celkové autistické chování jako přímý výstup.<sup>266–268</sup> Dvě studie zkoumaly nepřímé účinky lékařských postupů na celkové autistické chování.<sup>269,270</sup>

Čtyři studie, z nichž jedna byla uvedena ve dvou publikacích, zkoumaly přímé účinky nutriční intervence na celkové autistické chování jako přímý výstup.<sup>271–275</sup> Jedna studie zkoumala nepřímé účinky nutriční intervence na celkové autistické chování.<sup>237</sup> A poslední v řadě, jedna studie zkoumala přímé účinky sensorické intervence na celkové autistické chování jako přímý výstup.<sup>276</sup> Další studie zkoumala nepřímé účinky sensorické intervence na celkové autistické chování.<sup>277</sup>

### Biomedicínské intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce

Z 12 studií byly získány údaje o přímých a nepřímých účincích biomedicínských intervencí na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce.

Jedna studie zkoumala účinky doplňkové intervence na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, jako nepřímý výstup.<sup>253</sup> Dvě studie zkoumaly účinky hormonů na jádrový rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce jako přímý výstup.<sup>264,265</sup>

Jedna studie zkoumala účinky lékařských postupů na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, jako přímý výstup.<sup>269</sup> Další studie zkoumala nepřímé účinky lékařských postupů na tento jádrový příznak autismu.<sup>267</sup>

### **Biomedicínské intervence zaměřené na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování**

Z osmi studií byly získány údaje o přímých a nepřímých účincích biomedicínských intervencí na jádrové rysy autismu, kterými jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování. Jedna studie zkoumala účinky hormonů na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako nepřímý výstup.<sup>263</sup>

Dvě studie zkoumaly účinky lékařských postupů na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako nepřímý výstup.<sup>267,269</sup> Jedna studie zkoumala účinky motorické intervence na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a opakující se chování jako přímý výstup.<sup>278</sup>

Tři studie zkoumaly nepřímé účinky nutriční intervence na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování.<sup>272,274,279</sup>

Nakonec jedna studie zkoumala nepřímé účinky senzorycké intervence na jádrový příznak autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování.<sup>276</sup>

### **Klinické důkazy – vliv biomedicínských intervencí na celkové autistické chování**

#### **Vliv doplňkových terapií na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

Jedna ze studií komplementárních terapií srovnávala akupresuru s kontrolní skupinou.<sup>251</sup> Dvě studie srovnávaly akupunkturu/elektroakupunkturu a konvenční vzdělávací program pouze s konvenčním vzdělávacím programem.<sup>252,253</sup> Dvě studie srovnávaly akupunkturu/elektroakupunkturu s falešnou akupunkturou/elektroakupunkturou.<sup>257,258</sup> A dvě studie srovnávaly výcvik v masáži čchi-kung s kontrolní skupinou (viz tabulka E13.1., Příloha E13).<sup>255,256</sup>

Tři studie zkoumaly přímé účinky akupunktury na celkové autistické chování.<sup>251,252,253</sup> Dvě studie zkoumaly účinky akupunktury na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>257,258</sup> Konkrétní modely intervence a výběr komparátorů se lišily. Jedna studie zkoumala přímé účinky akupresury na celkové autistické chování ve srovnání s kontrolní skupinou na čekacím seznamu.<sup>251</sup> Intervence v této studii zahrnovala stimulaci sedmi hvězdicovými jehlami (bez proniknutí do kůže), které byly aplikovány pomocí dermatoneurálního lékařského kladívka (s hlavici držící sedm tupých jehel ve tvaru sedmicípé hvězdy) na různé části zad, těla a hlavy.<sup>251</sup>

Dvě studie zkoumaly přímé účinky akupunktury nebo elektroakupunktury (jako doplňku komplexního vzdělávacího programu) na celkové autistické chování.<sup>252,253</sup> V jedné studii byla akupunktura prováděna jehlami Hwato do pěti akupunkturálních bodů na jazyku, akupunkturální sezení trvala méně než patnáct sekund a rodiče byli po celou dobu přítomni.<sup>252</sup> V druhé studii bylo stimulováno pět akupunkturálních bodů po dobu 30 minut na jedno sezení.<sup>253</sup> V obou těchto studiích však účastníci v experimentální i kontrolní skupině absolvovali také konvenční vzdělávací program a o této doplňkové intervenci nejsou uvedeny žádné podrobnosti. Konečně dvě studie zkoumaly nepřímé účinky akupunktury nebo

elektroakupunktury na celkové autistické chování (ve srovnání s falešnou akupunkturou nebo falešnou elektroakupunkturou).<sup>257,258</sup>

V jedné studii byla akupunktura aplikována na jazyk pomocí akupunkturní jehly přes pět akupunkturních bodů po dobu přibližně 15 sekund; falešná akupunktura byla aplikována na jazyk přes stejných pět akupunkturních bodů jako u intervenční skupiny, ale akupunkturista se dotýkal těchto pěti bodů tupým, nikoli ostrým koncem jehly.<sup>258</sup>

V druhé studii byla elektroakupunktura prováděna prostřednictvím osmi akupunkturních bodů s použitím elektroakupunkturního přístroje, který poskytoval elektrickou stimulaci roztečí a hustotou pro 30 minut a falešná akupunktura byla prováděna stejným způsobem, ale jehly byly zavedeny pouze na povrchovou úroveň.<sup>257</sup>

Metaanalýza se dvěma studiemi neprokázala statisticky významný účinek akupunktury nebo elektroakupunktury (jako doplňku konvenčního vzdělávacího programu) na celkové autistické chování (jako přímý výstup) měřené pomocí RF-RLRS (viz tabulka E13.4., Příloha E13). Kromě toho metaanalýza se dvěma studiemi nezjistila žádný důkaz o statisticky významném nepřímém účinku akupunktury nebo elektroakupunktury (ve srovnání s falešnou akupunkturou/elektroakupunkturou) na celkové autistické chování měřené pomocí RF-RLRS (viz tabulka E13.4., Příloha E13).

Údaje z jednotlivých studií prokázaly velký a statisticky významný účinek akupresury na celkové autistické chování jako přímý výstup měřený dotazníkem hodnoceným rodiči pro danou studii pro celkové skóre, subškálu jazyka a subškálu sociální interakce, nikoli však pro subškálu stereotypního chování nebo motorického fungování. Kvalita důkazů o statisticky významných účincích byla snížena na nízkou z důvodu hodnocení výsledku nezaslepenými rodiči a malé velikosti vzorku.

Údaje z jednotlivých studií rovněž prokázaly velký účinek akupunktury/elektroakupunktury (jako doplňku ke konvenčnímu vzdělávacímu programu) na celkové skóre CGI a subškálu CGI týkající se repetitivního chování, nikoli však na reakci na sociální interakci nebo subškálu CGI týkající se sociální iniciace (viz tabulka E13.4., Příloha E13).

Důvěra v odhady účinků pro statisticky významné účinky byla nízká kvůli nejasnému zaslepení hodnotitelů výsledků a malé velikosti vzorku. Údaje z jednotlivých studií navíc ukázaly nevýznamné účinky v „Autism Treatment Evaluation Checklist“ (ATEC) (viz tabulka E13.4., Příloha E13). Jediná studie, která zkoumala dichotomická měřítka pozitivní odpovědi na léčbu elektroakupunkturou (ve srovnání s falešnou elektroakupunkturou), zjistila nevýznamné účinky pro výrazné nebo minimální zlepšení CGI a pro pozitivní odpovědi na léčbu v oblasti sociálních vztahů, expresivní řeči, neverbální komunikace, zájmu o stereotypie a chování, poznávání, motorických abnormalit a dalších změn hlášených rodiči (viz tabulka E13.4., Příloha E13).<sup>257</sup>

Tato studie prokázala velký nepřímý účinek elektroakupunktury na subškálu receptivní řeči v rámci pozitivních reakcí na léčbu hlášených rodiči (viz tabulka E13.4., Příloha E13), přičemž u účastníků, kteří podstoupili elektroakupunkturu, byla téměř třikrát vyšší pravděpodobnost, že budou v receptivní řeči podle hodnocení rodičů „lepší než dříve“, než u účastníků, kteří podstoupili falešnou elektroakupunkturu.<sup>257</sup>

Kvalita důkazů je však nízká vzhledem k malému počtu událostí (méně než 300) a riziku selektivního

zkreslení (údaje o následném hodnocení nebyly uvedeny). Navíc vzhledem k počtu uváděných výsledných měření existuje také možnost, že tento účinek byl falešný a byl výsledkem vícenásobného srovnání.

Dvě intervenční studie zkoumaly účinky na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>255,256</sup> Čchi-kungová masáž je intervence vycházející z čínské medicíny. Ve jedné studii poskytovali vyškolení terapeuti dítěti léčbu masáží qigong a rodiče byli vyškoleni v tom, jak masáž provádět pro každodenní masáž doma.<sup>255</sup> V druhé studii byla intervence založena výhradně na školení rodičů v technikách masáže qigong.<sup>256</sup>

Metaanalýza obou studií prokázala velký a statisticky významný účinek nácviku čchi-kungové masáže na celkové autistické chování měřené pomocí celkového skóre ABC hodnoceného učitelem nebo složeného skóre autismu PDDBI hodnoceného rodiči. Z obou studií rovněž vyplynuly důkazy o středním až velkém a statisticky významném účinku tréninku čchi-kungových masáží na dílčí škály PDDBI hodnocené rodiči (viz tabulka E13.5., Příloha E13). Důvěra v tyto odhady účinků však byla velmi nízká vzhledem k vysokému riziku výběrového zkreslení, nedostatečnému zaslepení výsledných měřítek hodnocených rodiči, malé velikosti vzorku a značné až značné heterogenitě u subškály sociálních, jazykových a komunikačních schopností PDDBI ( $I^2 = 88\%$ ).<sup>255</sup>

Existují také důkazy o velkém a statisticky významném účinku čchi-kungové masáže na subškály PDDBI pro sociální, jazykové a komunikační schopnosti (hodnoceno učitelem), ale nesignifikantní vliv na subškálu PDDBI pro maladaptivní chování (hodnoceno učitelem).<sup>255</sup> Ačkoli hodnocení učitelem bylo zaslepené, kvalita důkazů pro významný účinek na subškálu sociálních, jazykových a komunikačních schopností byla přesto nízká kvůli vysokému riziku výběrového zkreslení a malé velikosti vzorku.

### Vliv hormonální terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Všechny ze šesti zahrnutých studií, které se věnovaly hormonální terapii, srovnávaly sekretin s placebem (viz tabulka E13.6., Příloha E13).<sup>259–263,265</sup> Tři studie srovnávaly vepřový sekretin s placebem.<sup>259,260,263</sup> Dvě studie srovnávaly syntetický lidský sekretin s placebem.<sup>261,262</sup> Jedna studie byla tříramenná a srovnávala vepřový sekretin, syntetický vepřový sekretin a placebo.<sup>265</sup> Při analýze dat u této studie byly při počátečních srovnáních testovány významné rozdíly mezi oběma rameny aktivní intervence (vepřový sekretin a syntetický vepřový sekretin), a protože mezi těmito dvěma skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly, byla data pro metaanalýzu sloučena.

### Vliv chelatace a hyperbarické oxygenoterapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Jedna ze zahrnutých studií léčebných postupů srovnávala dlouhodobou chelataci (sedm cyklů terapie kyselinou dimerkaptosukcinovou [DMSA]) a krátkodobou chelataci (jedno kolo terapie DMSA a šest kol placeba).<sup>267</sup> Další tři zahrnuté studie porovnávaly hyperbarickou kyslíkovou terapii (HBOT) a kontrolu s placebem (viz tabulka E13.8., Příloha E13).<sup>268–270</sup>

V jedné studii účastníci obdrželi jedno screeningové kolo DMSA (kolo se skládalo ze tří dávek/den po 3 dny, po nichž následovalo 11 dní volna) a děti, které splnily kritéria pro fázi 2 (zejména ty, které vylučovaly významné množství těžkých kovů), byly randomizovány k pokračujícímu podávání DMSA (šest následných cyklů) nebo placebo (šest následných cyklů metylcelulózy).<sup>267</sup> DMSA byla pro každé dítě připravena individuálně z DMSA farmaceutické kvality (čistota přes 99 %), kterou dodala

180

společnost Spectrum Chemical. Pro kontrolu silného zápachu DMSA obsahovaly lahvičky s placebem malou štěrbinovou nádobku, která obsahovala DMSA, takže byl přítomen zápach léčiva.

Ve dvou studiích byl účastníkům experimentální skupiny v komoře HBOT dodáván vzduch o tlaku 1,3 atmosféry (atm) a 24 % kyslíku.<sup>269,270</sup> Účastníkům v kontrolní skupině jedné studie byl v komoře HBOT poskytován volný průtok vzduchu při okolním tlaku.<sup>269</sup> Účastníkům v kontrolní skupině druhé studie byl poskytován mírně stlačený vzduch v místnosti (1,03 atm a 21 % kyslíku).<sup>270</sup> V další studii byla HBOT účastníkům experimentu poskytována prostřednictvím vícemístné komory pod tlakem 153 kilo pascalů (kPa) neboli 1,5 atm absolutně, přičemž účastníkům byl dodáván 100% kyslík, a u kontrolních účastníků byla falešná HBOT poskytována se vzduchem pod tlakem 116 kPa (1,15 atm absolutně).<sup>268</sup>

Existují středně kvalitní důkazy z jedné studie o středně silném účinku HBOT na klinickém hodnocení zlepšení měřené pomocí CGI-I (viz tabulka E13.9., Příloha E13). Nevýznamné účinky však byly pozorovány u celkového autistického chování měřené pomocí testu ATEC (hodnocené rodiči a klinickým lékařem) a dichotomických nebo kontinuálních výsledných ukazatelů ADOS a u globální závažnosti hodnocené rodiči a klinickým lékařem, měřeno pomocí CGI-S. Byly rovněž prokázány statisticky významné nežádoucí účinky spojené s HBOT. U účastníků, kteří podstoupili HBOT, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu ušních barotraumat nižšího stupně než u účastníků, kteří podstoupili „placebo HBOT“.

#### Vliv nutriční terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Jedna ze studií nutriční intervence srovnávala multivitaminový a minerální doplněk s placebem.<sup>271</sup> Dvě ze zahrnutých studií porovnávaly doplněk stravy s L-karnosinem/L-karnitinem s placebem.<sup>272,273</sup> Jedna ze studií srovnávala doplněk omega-3 mastných kyselin s kontrolní zdravou výživou.<sup>280</sup> A konečně jedna srovnávala bezlepkovou a bezkaseinovou dietu s obvyklou léčbou.<sup>274</sup>

V jedné studii obsahoval multivitaminový a minerální doplněk většinu vitaminů a minerálů (s výjimkou vitamínu K, mědi a železa) a byl poskytován v tekuté formě (s příchutí třešňi).<sup>271</sup> Dávky nutrientů v doplňku byly zvoleny tak, aby byly výrazně vyšší než doporučené denní dávky, ale byly buď na úrovni tolerovatelného horního limitu, nebo pod ním. V další studii byly L-karnosin a placebo tablety obsaženy v želatinové tobolce a rodiče byli poučeni, aby prášek smíchali s jídlem nebo pitím.<sup>272</sup> V jiné studii byl L-karnitin podáván účastníkům v tekuté formě, ráno a večer, pokyny k dávkování byly rodičům vysvětleny lékárníkem a vytištěny na obalu a placebo odpovídalo vzhledem i chutí (obsahovalo 5% glukózový sirup).<sup>273</sup> V další studii byly doplňkem omega-3 mastných kyselin kapsle s kyselinou dokosahexaonovou (DHA; výrobek společnosti Martek Biosciences).<sup>280</sup> A konečně v poslední studii navštívil rodiče dietolog a poskytl jim informace v ústní a písemné formě o bezlepkové a bezkaseinové dietě.<sup>274</sup> Rodiče měli během studie také možnost kontaktovat dietologa telefonicky během. Důkazy o účinnosti nutričních intervencí na celkové autistické chování a kvalita důkazů jsou uvedeny v tabulkách.

Existují středně kvalitní důkazy z jedné studie o malém až středním účinku multivitaminového/minerálního doplňku na průměrné zlepšení a celkové zlepšení měřené pomocí PGI-R. Nevýznamné účinky však byly pozorovány u všech ostatních výsledných měřítek celkového autistického chování, ATEC, stupnice závažnosti autismu a PDDBI. Nebyly rovněž zjištěny žádné statisticky významné důkazy o škodlivosti spojené s multivitaminovým/minerálním doplňkem.

V jedné studii byl prokázán velký účinek doplňku stravy s omega-3 mastnými kyselinami na celkové autistické chování měřené subškálou PDD dotazníku CBCL/1,5-5 (viz tabulka E13.11 v příloze E13). Kvalita důkazů však byla snížena na nízkou z důvodu nezaslepeného hodnocení výsledků a malé velikosti vzorku. V jiné studii, nebyly nalezeny statisticky významné důkazy o škodlivosti doplňku stravy s omega-3 mastnými kyselinami ve srovnání s placebem.<sup>281</sup> V jedné studii byl prokázán velký vliv bezlepkové a bezkaseinové diety na celkové autistické chování měřené celkovým skóre DIPAB.<sup>274</sup> Kvalita těchto důkazů však byla nízká kvůli nezaslepenému hodnocení výsledků (rodiče byli správci intervence a podíleli se na hodnocení výsledků) a malé velikosti vzorku.

### Vliv sensorických intervencí na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Jedna studie zkoumala přímé účinky neurofeedbacku ve srovnání s obvyklou léčbou na celkové autistické chování.<sup>276</sup> Zatímco druhá zahrnutá studie smyslové intervence srovnávala trénink sluchové integrace s placebem a zkoumala účinky na celkové autistické chování jako nepřímý výstup.<sup>277</sup>

Jedna studie zahrnovala neurofeedback intervence nahrávání elektroencefalografické aktivity účastníků, ukazování jejich oscilační mozkové aktivity v průběhu jejího nahrávání (pomocí sloupcových grafů, které odrážejí amplitudu určité frekvence) a trénování účastníka, aby „pohyboval nahoru nebo dolů“ svou mozkovou aktivitou a zároveň pozoroval amplitudu vlastních mozkových vln.<sup>276</sup> Cílená oscilační aktivita měla snížit aktivitu theta nad frontálními a centrálními elektrodami.

V druhé studii byl trénink sluchové integrace založen na metodě Berarda (1993).<sup>277</sup> Participant v experimentální skupině poslouchali filtrovanou a modulovanou hudbu, která byla speciálně upravena pro každého účastníka na základě jeho audiogramu před testem. Participant v kontrolní skupině poslouchali stejnou hudbu po stejný počet sezení jako experimentální skupina, u kontrolní skupiny byla však nebyla hudba upravená.

V jedné studii byl prokázán velký účinek neurofeedbacku na celkové autistické chování měřené pomocí SCQ hodnoceného rodiči (viz tabulka E13.13 v příloze E13).<sup>276</sup> Kvalita důkazů je však velmi nízká z důvodu nezaslepeného hodnocení výsledků, malé velikosti vzorku a selektivního zkreslení při podávání zpráv (nebyly uvedeny žádné údaje pro šestiměsíční sledování). Kromě toho byly účinky na verzi této škály hodnocené učitelem jako nevýznamné.

V žádném z hodnocených časových bodů nebyl prokázán statisticky významný vliv tréninku sluchové integrace na celkové autistické chování.

## **Klinické důkazy – vliv biomedicínských intervencí zaměřených na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce**

### Vliv doplňkových terapií na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako nepřímý výstup

Jediná zahrnutá doplňková intervenční studie zahrnovala srovnání elektroakupunktury a konvenčního vzdělávacího programu a pouze konvenční vzdělávací program.<sup>253</sup>

Nebyl prokázán žádný statisticky významný účinek elektroakupunktury (jako doplňkové intervence) na jádrový rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální interakce a komunikace.

## Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý výstup

Dvě zahrnuté studie zkoumající vliv hormonální terapie srovnávaly sekretin s placebem.<sup>263,265</sup> Jedna studie zahrnovala dvě aktivní intervenční ramena (vepřový sekretin a syntetický vepřový sekretin) a počáteční analýza údajů porovnávala tato dvě aktivní léčebná ramena, avšak protože nebyly zjištěny žádné významné rozdíly, byly údaje z těchto dvou skupin sloučeny a porovnány s placebem.<sup>265</sup>

Nebyl prokázán statisticky významný vliv sekretinu na komunikaci měřenou pomocí ADOS a GARS ani na sociální interakci měřenou pomocí GARS. Statisticky významné malé až střední účinky ve prospěch placebo však byly pozorovány u sociální interakce a složeného skóre komunikace a sociální interakce měřeného pomocí ADOS. Narativní přehled tohoto placebo efektu ukazuje zlepšení v obou skupinách, ale větší zlepšení ve skupině s placebem.

## Vliv hyperbarické oxygenoterapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup

Jedna ze zahrnutých studií léčebných postupů srovnávala HBOT s placebem.<sup>269</sup> a druhá zařazená studie srovnávala dlouhodobou chelataci s krátkodobou chelatací.<sup>267</sup>

Nebyl prokázán žádný statisticky významný účinek HBOT na hlavní rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, měřeno pozitivními odpověďmi na léčbu na základě zlepšení v ADOS, SRS nebo pozorování chování při vhodné vokalizaci.

Z jiné studie vyplynuly důkazy o statisticky významných nežádoucích příhodách spojených s HBOT, přičemž u účastníků, kteří podstoupili HBOT, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu ušních barotraumat nižšího stupně než u účastníků, kteří podstoupili falešnou HBOT.<sup>268</sup> Nebyly prokázány žádné statisticky významné nepřímé účinky chelatace na jádrový rys autismu, kterým je narušená reciproční sociální komunikace a interakce měřená pomocí PDDBI, sociální pragmatické chování a chování v sociálním přístupu. Z dokumentu nebylo možné získat žádné údaje o nežádoucích účincích.

## Vliv nutriční terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup

Dvě ze zahrnutých studií nutriční intervence porovnávaly bezlepkovou a bezkaseinovou dietu s obvyklou léčbou, jedna zkoumala účinky na sociální interakci a komunikaci jako přímý výstup<sup>279</sup> a jedna jako nepřímý výstup.<sup>274</sup>

Dvě studie zkoumaly účinky doplňku stravy s omega-3 mastnými kyselinami na hlavní rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce. Jedna studie zkoumala účinky ve srovnání s placebem.<sup>281</sup> Druhá studie použila kontrolní skupinu se zdravou stravou.<sup>280</sup>

Jedna studie srovnávala multivitaminový/minerální doplněk s placebem.<sup>271</sup> Další studie srovnávala doplněk s L-karnosinem s placebem (viz tabulka E13.20 v příloze E13).<sup>272</sup> V jiné byla po dobu dvou týdnů zavedena přísná bezlepková a bezkaseinová dieta a odborníci na výživu sledovali experimentální skupinu po celou dobu trvání studie, aby zajistili dodržování diety a příjem živin.<sup>279</sup> Účastníkům experimentální skupiny bylo také doporučeno, aby po dobu trvání studie užívali multivitaminový doplněk včetně vápníku, který by kompenzoval případný nutriční nedostatek během intervence. V další

studii byl doplněk stravy s omega-3 mastnými kyselinami poskytován ve formě pudinkového balení s pomerančovou příchutí (Coromega®, Vista, CA) a placebo pudinková balení měla stejnou pomerančovou příchutí s identickým vzhledem a chutí, ale obsahovala světlivový olej, který má podobnou strukturu jako omega-3 mastné kyseliny a je složen z neomega-3 mastných kyselin.<sup>281</sup>

Byl prokázán mírný účinek bezlepkové a bezkaseinové diety na sociální interakci jako přímý výstup měřený pomocí GARS a velký nepřímý účinek na komunikaci a interakci, odpor ke komunikaci a interakci a sociální izolaci měřený pomocí DIPAB. Důvěra v tyto odhady účinků však byla snížena na nízkou kvůli obavám z rizika zkreslení (nezaslepení nebo nejasné zaslepení hodnocení výsledků) a malé velikosti vzorku. Kromě toho byly pozorovány nesignifikantní účinky bezlepkové a bezkaseinové diety na sociální komunikaci a interakci jako přímý výstup, když bylo použito zaslepené měření výsledků (ADOS) (viz tabulka E13.21 v příloze E13). Jedna studie informovala o nežádoucích účincích spojených s bezlepkovou a kaseinovou dietou a zjistil, že žádný z účastníků v žádné skupině neohlásil spojené nežádoucí účinky.<sup>279</sup>

Nebyl prokázán statisticky významný vliv multivitaminového/minerálního doplňku na sociabilitu nebo zlepšení očního kontaktu měřeného pomocí PGI-R. Nebyly rovněž nalezeny žádné statisticky významné důkazy o škodlivosti spojené s multivitaminovým/minerálním doplňkem. Nebyl prokázán statisticky významný vliv doplňku L-karnosinu na komunikaci nebo sociální interakci měřenou pomocí GARS. Údaje o nežádoucích účincích nebylo možné z této práce získat.

### Vliv sensorických intervencí na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup

Jedna zařazená studie sensorické intervence srovnávala neurofeedback s obvyklou léčbou.<sup>276</sup> Byly prokázány velké a statisticky významné účinky léčby na řadu rodiči hodnocených výsledných měřitek jádrového rysu autismu, kterým je narušená reciproční sociální komunikace a interakce, včetně subškál reciproční sociální interakce a komunikace dotazníku SCQ, subškál sociálního poznávání a autistických manýrů dotazníku SRS a subškál zájmů, nevhodné iniciace, používání kontextu, neverbální komunikace a subškály CCC-2. Důvěra v tyto odhady účinku však byla velmi nízká kvůli obavám z rizika zkreslení (nezaslepené hodnocení výsledků), malé velikosti vzorku a kvůli riziku selektivního zkreslení při podávání zpráv (nebyly uvedeny údaje za 6 měsíců sledování). Bylo také pozorováno velké množství nesignifikantních účinků pro sociální poruchy a komunikaci hodnocené rodiči, měřeno pomocí celkového skóre SRS a CCC-2, a některé subškály SRS (sociální uvědomění, sociální komunikace a sociální motivace) a CCC-2 (sociální vztahy a stereotypní konverzace), a všechna výsledná měřítka hodnocená učiteli byla nesignifikantní.

### Klinické důkazy – vliv biomedicínských intervencí zaměřených na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

#### Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

Jedna zahrnutá hormonální studie srovnávala sekretin s placebem.<sup>263</sup> Nebyl prokázán statisticky významný vliv sekretinu na hlavní rys autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, měřeno pomocí ADOS a GARS. Z této studie nebylo možné získat údaje o nežádoucích účincích spojených se sekretinem.

## Vliv chelatace a hyperbarické oxygenoterapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

Jedna ze zahrnutých studií léčebných postupů zahrnovala srovnání dlouhodobé a krátkodobé chelatace.<sup>267</sup> Druhá zahrnutá studie léčebných postupů zahrnovala srovnání HBOT a placebo.<sup>269</sup> Nebyl prokázán žádný statisticky významný vliv chelatace na jádrový rys autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, měřeno pomocí PDDBI. Z této práce nebylo možné získat údaje o nežádoucích účincích. Nebyl prokázán žádný statisticky významný vliv HBOT na jádrový rys autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, měřeno pomocí pozorování chování v oblasti hlasových a fyzických stereotypů. Z této studie nebylo možné získat údaje o nežádoucích příhodách. Naopak z jiné studie byly získány důkazy o statisticky významných nežádoucích příhodách spojených s HBOT, přičemž u účastníků, kteří podstoupili HBOT, byla více než třiapůlkrát vyšší pravděpodobnost výskytu ušních barotraumat nižšího stupně než u účastníků, kteří podstoupili falešnou HBOT.<sup>268</sup>

## Vliv motorických intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

Jediná zařazená motorická intervenční studie srovnávala cvičební trénink Kata s obvyklou léčbou.<sup>278</sup> Účastníci byli cvičeni v modifikované formě technik kata (včetně technik z karate) Heian Shodan (shotokan).

Techniky Kata, které byly trénovány, zahrnovaly logické uspořádání blokovacích, úderových a kopacích technik v určeném pořadí. Při tréninku Kata byla provedena řada úprav specifických pro autismus, včetně úvodního 20hodinového školení pro instruktory v oblasti autismu, použití videa k modelování konkrétní techniky na začátku každého tréninku a technik, které pomáhají udržet účastníky v zaujetí, včetně posilování, zařazení herních aktivit, vizuální demonstrace/modelování, vizuálních pokynů (obrázky, čáry a kresby skvrn na podlaze) a cvičení. Jednotlivé studie prokázaly střední až velký účinek cvičebního tréninku Kata na jádrový rys autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, měřeno pomocí GARS po ukončení intervence a po jednom měsíci sledování. Kvalita důkazů je však nízká kvůli obavám z rizika zkreslení (nezaslepené hodnocení výsledků) a velikosti vzorku.

## Vliv nutričních intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

Dvě ze zahrnutých studií nutriční intervence porovnávaly bezlepkovou a bezkaseinovou dietu a obvyklou léčbu.<sup>274,279</sup> Další studie srovnávala doplněk stravy s L-karnosinem s placebem.<sup>272</sup>

Byl prokázán velký vliv bezlepkové a bezkaseinové diety na neobvyklé nebo bizarní chování měřené pomocí DIPAB. Kvalita důkazů však byla snížena na nízkou kvůli obavám z rizika zkreslení (nezaslepené hodnocení výsledků) a malé velikosti vzorku. Kromě toho byly pozorovány nesignifikantní účinky bezlepkové a bezkaseinové diety na repetitivní chování, pokud bylo použito zaslepené měření výsledků (ADOS), a na stereotypní chování měřené pomocí GARS, kde bylo zaslepené hodnocení výsledků nejasné. Jedna ze studií uváděla nežádoucí účinky spojené s bezlepkovou a bezkaseinovou dietou a zjistila, že žádný z účastníků v žádné skupině nehlásil nežádoucí účinky spojené s dietou.<sup>279</sup>

## Vliv sensorických intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

V jedné zahrnuté studii sensorické intervence byl porovnáván neurofeedback s obvyklou léčbou.<sup>276</sup>

Byl prokázán velký a statisticky významný účinek neurofeedbacku na stereotypní chování měřené pomocí SCQ hodnoceného rodiči. Kvalita důkazů je však velmi nízká vzhledem k riziku zkreslení (nezaslepené hodnocení výsledků), malé velikosti vzorku a vysokému riziku selektivního zkreslení při podávání zpráv (údaje nebyly uvedeny pro šestiměsíční sledování). Kromě toho byly výsledky nekonzistentní s nevýznamnými účinky léčby pozorovanými u stereotypního hodnoceného učitelem.

### Tabulky důkazů

Důkazy, na nichž je založeno toto doporučení jsou v tabulkách E13.1–E13.30, Příloha E13.

### Závěry z důkazů

#### **Vliv biomedicínských intervencí na celkové autistické chování**

Důkazy o biomedicínských intervencích zaměřených na celkové autistické chování byly omezené. Existovaly důkazy nízké až velmi nízké kvality z malých jednotlivých studií pro akupunkturu, masáže, multivitaminový/minerální doplněk, doplněk omega-3 mastných kyselin, bezlepkovou a bezkaseinovou dietu a neurofeedback. V jedné studii, která zkoumala účinky chelatace na celkové autistické chování, nebyly nalezeny žádné důkazy o statisticky významných účincích.

#### **Vliv biomedicínských intervencí zaměřených na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce**

Důkazy o účincích bezlepkové a bezkaseinové diety nebo neurofeedbacku na jádrový příznak autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce, byly v jednotlivých malých studiích nízké až velmi nízké kvality. Existovaly také důkazy o malém až středním placebovém účinku sekretinu na komunikaci a sociální interakci, které odpovídaly zlepšení v obou skupinách, ale většímu zlepšení ve skupině s placebem. Na základě důkazů nízké kvality byly výsledky neprůkazné, pokud jde o doplňkové intervence, lékařské postupy (hyperbarické oxygenoterapie), nutriční intervence a sensorické intervence.

#### **Vliv biomedicínských intervencí zaměřených na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

Z jediné malé studie byly získány důkazy nízké kvality o účincích cvičební intervence na hlavní rys autismu, kterým jsou omezené zájmy a rigidní a opakující se chování. Důkazy o nepřímých účincích neurofeedbacku na stereotypní chování byly rovněž velmi nízké kvality z jediné studie. Existovaly důkazy o velkém účinku bezlepkové a bezkaseinové diety na neobvyklé nebo bizarní chování; důkazy však byly nekonzistentní a při zkoumání zaslepeného výsledku (ADOS) nebyly pozorovány žádné významné účinky bezlepkové a bezkaseinové diety. Na základě důkazů nízké až velmi nízké kvality nebylo možné dospět k závěru o účinku sekretinu, léčebných postupů a smyslových intervencí.

## Odůvodnění doporučení

### Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

V jednotlivých studiích byly prokázány účinky bezlepkové a bezkaseinové diety na jádrové rysy autismu. Důkazy však nebyly konzistentní a při zkoumání zaslepených měření jádrových rysů autismu nebyly pozorovány významné účinky. Na základě těchto důkazů dospěla GDG k závěru, že neexistují dostatečné důkazy o bezpečnosti a účinnosti vylučovacích diet a že před doporučením použití těchto intervencí k léčbě jádrových rysů autismu u dětí a dospělých bude nutné provést další randomizované a zaslepené, placebem kontrolované studie. GDG se shodla na tom, že na základě současných dostupných důkazů by se vylučovací diety neměly používat k léčbě jádrových rysů autismu u dětí a dospívajících. Nebyly prokázány žádné významné pozitivní léčebné účinky jednorázové dávky sekretinu na celkové autistické chování nebo repetitivní chování a rigidní a restriktivní zájmy. Kromě toho byly prokázány placebo účinky sekretinu na hlavní rys autismu, kterým je narušená vzájemná sociální komunikace a interakce. GDG proto usoudila, že by sekretin neměl být doporučen. Navíc, jelikož se jednalo o přímý výstup intervenčních studií se sekretinem a na základě klinického názoru GDG, že by se sekretin neměl používat pro žádný jiný výstup, konsenzuální úsudek zněl, že by se sekretin neměl doporučovat dětem a dospívajícím s autismem pro žádné cílové chování.

Nebyly nalezeny žádné důkazy o přínosu chelatace pro cílové jádrové rysy autismu. Tato studie neuváděla žádné důkazy o nežádoucích příhodách; skupina tvůrců zdrojového KDP se však obávala možného poškození. V současné době skupina tvůrců zdrojového KDP dospěla k závěru, že neexistuje dostatek důkazů pro doporučení chelatace zaměřené na jádrové rysy autismu u dětí nebo dospívajících. Navíc vzhledem ke klinickému názoru skupiny tvůrců zdrojového KDP, že chelatace by nebyla zaměřena na žádný jiný výstup, bylo usouzeno, že chelatace by neměla být doporučena pro žádné cílové chování u dětí/dospívajících s autismem. S výjimkou údajů z jediné studie týkající se celkového zlepšení hodnoceného lékařem nebyly nalezeny žádné důkazy o příznivém vlivu HBOT na jádrové rysy autismu u dětí a dospívajících. Existovaly také důkazy o zvýšeném riziku barotraumatů ucha menšího stupně v souvislosti s HBOT. Skupina tvůrců zdrojového KDP si byla vědoma možných rizik a rozhodla, že HBOT by neměla být doporučována pro jádrové rysy autismu ani pro žádné jiné cílové chování u dětí/dospívajících. Vzhledem k relativně velkému vzorku považovala skupina tvůrců zdrojového KDP výsledky intervence LEAP (Learning Experience – an Alternative Program for Preschoolers and their Parents) za potenciálně slibné. Před vydáním doporučení k léčbě však bylo považováno za nezbytné provést zaslepené nezávislé hodnocení účinků na jádrové rysy autismu.

Na dílčí otázky týkající se podskupin dětí a dospívajících s autismem (například děti v náhradní výchovné péči, děti ze skupin přistěhovalců a děti se smyslovými obtížemi) nebo charakteristik intervencí (například intenzita a délka trvání) nebyly k dispozici žádné důkazy, nebo jich bylo velmi málo. Vzhledem k absenci důkazů se skupina tvůrců zdrojového KDP těmito otázkami dále nezabývala.

## Informace pro pacienty

---

### Co je to porucha autistického spektra (PAS)?

Porucha autistického spektra (PAS) je široce definovaná neurovývojová porucha, se kterou se setkáváme u dětí, dospívajících, ale i dospělých osob. Projevuje se nesnázemi v sociální interakci (komunikaci), repetitivními (opakuujícími) se vzorci v chování a restriktivními (omezenými) zájmy. Oslabení se mohou týkat i smyslového vnímání.

### Jak často se PAS u dětí vyskytuje?

Podle údajů americké CDC („Centers for Disease Control and Prevention“, Střediska pro kontrolu a prevenci nemocí) z roku 2018 postihuje PAS až každé 1 dítě ze 44 všech dětí. Z dlouhodobého hlediska je patrný zvyšující se trend výskytu PAS v populaci.

### Vyskytuje se PAS častěji u chlapců, než u dívek?

Ano, podle epidemiologických studií z administrativních dat se zdá, že PAS je častěji diagnostikován u chlapců než u dívek, v poměru od 2:1 po 5:1. V celopopulačních studiích je pak poměr lehce nižší; příčina tohoto jevu není zcela jasná.

### Jakou má PAS příčinu?

Za příčinu PAS se považuje za zejména predispozice dědičného charakteru, je však modulována (ovlivněna) zevními faktory, které mohou ovlivnit nebo spouštět psychiatrickou symptomatiku. Těchto faktorů je celá řada:

- Starší sourozenec s PAS
- Novorozenecká hypoxie
- Předčasný porod
- Vyšší věk otce/matky

Patofyziologické mechanismy, které se uplatňují v rozvoji PAS, jsou stále předmětem intenzivního výzkumu. Byla identifikována celá řada kandidátních genů uplatňujících se v patofyziologii PAS, mnohem častější je ale vliv multifaktoriálních faktorů, jejichž vyčerpávající výčet zatím aktuální vědecké poznání nemá k dispozici.

### Jak se PAS diagnostikuje?

Pro diagnostiku PAS je klíčové zejména podrobné psychologické vyšetření sestávající z interakce psychologa s dítětem a podrobného rozboru jeho vývoje ve spolupráci s rodičem. Dále bývá vhodné doplnit další medicínské došetření (neurologické, genetické, foniatrické). Účelem podrobné multioborové diagnostiky je odlišit PAS od dalších podobných psychických či zdravotních obtíží.

### Lze PAS odhalit časně?

Již v prvních dvou letech života lze u dítěte pozorovat přítomnost symptomů poruchy autistického spektra. U dětí s výraznou symptomatikou proto lze již kolem druhého roku věku tuto diagnózu spolehlivě stanovit. Za účelem včasného zachytu dětí s ranými symptomy PAS prochází praktický lékař pro děti a dorost na 18měsíční prohlídce dotazník M-CHAT. Výsledky této metody zachycují možné

riziko přítomnosti PAS, nejedná se však o diagnostický nástroj a vždy je třeba návazné podrobné psychologické došetření.

### **Lze PAS léčit?**

Poruchu autistického spektra v současné době není možné vyléčit. Nefarmakologickými intervencemi (postupy) a farmakologickou léčbou (za použití léčiv) však lze některé projevy PAS zmírnit. Důležitá je včasná diagnostika a včasné zahájení léčby; každé opoždění může mít za následek snížený účinek léčby.

### **Na koho se mám obrátit, mám-li podezření, že mé dítě může mít PAS?**

V první řadě se obraťte na Vašeho praktického lékaře pro děti a dorost a promluvte si s ním o Vašich starostech. PLDD Vás pomůže nasměřovat na další odborníky, jejichž pohled bude v případě právě Vašeho dítěte potřeba. Ze specifických odborností doporučujeme PAS konzultovat s klinickým psychologem, psychiatrem či neurologem.

## **Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení**

---

Doporučení pro praxi jsou shrnuta v kapitole „Regionální doporučený postup pro včasný záchyt a diagnostiku při podezření na PAS“.

## **Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením**

---

V této verzi KDP se nenachází žádné poznámky autorů KDP ke klinickým doporučením.

## **Doporučení pro další výzkum**

---

V této verzi KDP nebyla přijata žádná doporučení pro další výzkum.

## **Další doplňující informace**

---

V této verzi KDP se nenachází žádné další doplňující informace.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Published online September 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128>
2. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline. Published online August 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg1703>
3. Lord C, Charman T, Havdahl A, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10321):271-334. doi:10.1016/S0140-6736(21)01541-5
4. Kenny L, Hattersley C, Molins B, Buckley C, Povey C, Pellicano E. Which terms should be used to describe autism? Perspectives from the UK autism community. *Autism Int J Res Pract.* 2016;20(4):442-462. doi:10.1177/1362361315588200
5. CDC. Estimating the Prevalence of ASD. Published online 2021. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data/index.html#data>
6. Statistický informační systém Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy. Statistická ročenka školství - 2021/2022 - výkonové ukazatele. Accessed November 23, 2022. <https://statis.msmt.cz/rocenka/rocenka.asp>
7. The AGREE Next Steps Consortium. AGREE II instrument. Published online May 2009. <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>
8. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Published online 2013.
9. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. [https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorennych-kdp\\_v2.1.pdf](https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorennych-kdp_v2.1.pdf)
10. Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
11. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual. Published online 2009.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-998. doi:10.1136/bmj.39490.551019.BE

14. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3(1):25. doi:10.1186/1471-2288-3-25
15. Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet Lond Engl*. 2006;368(9531):210-215. doi:10.1016/S0140-6736(06)69041-7
16. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Analysing and Presenting Results. In: Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Cochrane Collaboration; 2010.
17. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. doi:10.2307/2529310
18. Trinquart L, Touzé E. Pitfalls in meta-analysis of observational studies: lessons from a systematic review of the risks of stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40(10):e586-587; author reply e590. doi:10.1161/STROKEAHA.109.556290
19. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):18-23. doi:10.1136/qhc.12.1.18
20. Charman T, Baron-Cohen S, Baird G, et al. Commentary: The Modified Checklist for Autism in Toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:145-148. doi:10.1023/A:1010790813639
21. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2):131-144. doi:10.1023/a:1010738829569
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. Published online 2007.
23. Ministries of Health and Education. New Zealand Autism Spectrum Disorder Guideline. Published online 2008. <http://eprints.bournemouth.ac.uk/9862/1/NZ-Autism-Spectrum-Guidelines-MOH-NZ.pdf>
24. le Couteur A. *National Autism Plan for Children (NAPC): Plan for the Identification, Assessment, Diagnosis and Access to Early Interventions for Pre-School and Primary School Aged Children with Autism Spectrum Disorders (ASD)*. Vol 2003. National Autistic Society
25. Stone WL, Lemanek KL, Fishel PT, Fernandez MC, Altemeier WA. Play and imitation skills in the diagnosis of autism in young children. *Pediatrics*. 1990;86(2):267-272.
26. South M, Ozonoff S, McMahon WM. Repetitive behavior profiles in Asperger syndrome and high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 2005;35(2):145-158. doi:10.1007/s10803-004-1992-8
27. Ozonoff S, Macari S, Young GS, Goldring S, Thompson M, Rogers SJ. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism Int J Res Pract*. 2008;12(5):457-472. doi:10.1177/1362361308096402

28. Dawson G, Toth K, Abbott R, et al. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol.* 2004;40(2):271-283. doi:10.1037/0012-1649.40.2.271
29. Ingram D, Sd M, Lb T, Sl C. Assessing children with autism, mental retardation, and typical development using the Playground Observation Checklist. *Autism Int J Res Pract.* 2007;11(4). doi:10.1177/1362361307078129
30. Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno N. Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes. *J Autism Dev Disord.* 2000;30(2):157-162. doi:10.1023/a:1005463707029
31. Nadig AS, Ozonoff S, Young GS, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ. A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):378-383. doi:10.1001/archpedi.161.4.378
32. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, et al. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1996;168(2):158-163. doi:10.1192/bjp.168.2.158
33. Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A. Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol.* 1997;33(5):781-789. doi:10.1037//0012-1649.33.5.781
34. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B, et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard AJMR.* 2008;113(6):427-438. doi:10.1352/2008.113:427-438
35. Budimirovic DB, Bukelis I, Cox C, Gray RM, Tierney E, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Fragile X syndrome: differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal. *Am J Med Genet A.* 2006;140A(17):1814-1826. doi:10.1002/ajmg.a.31405
36. Farzin F, Perry H, Hessel D, et al. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2006;27(2 Suppl):S137-144. doi:10.1097/00004703-200604002-00012
37. Francis J Hickey, Bonnie Patterson. Dual diagnosis of Down syndrome and autism. *Int J Disabil Hum Dev.* 2006;5(4):365-368. doi:10.1515/IJDHD.2006.5.4.365
38. Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2008;23(5):520-525. doi:10.1177/0883073807309788
39. Park RJ, Bolton PF. Pervasive developmental disorder and obstetric complications in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Autism Int J Res Pract.* 2001;5(3):237-248. doi:10.1177/1362361301005003002
40. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia.* 2008;49(11):1865-1870. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x

41. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol.* 2007;22(9):1102-1107. doi:10.1177/0883073807306251
42. Saemundsen E, Ludvigsson P, Hilmarsdottir I, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life - a population-based study. *Epilepsia.* 2007;48(9):1724-1730. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01150.x
43. Williams PG, Hersh JH. Brief report: the association of neurofibromatosis type 1 and autism. *J Autism Dev Disord.* 1998;28(6):567-571. doi:10.1023/a:1026012414193
44. de Bildt A, Sytema S, Kraijer D, Minderaa R. Prevalence of pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(3):275-286. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00346.x
45. Gutierrez GC, Smalley SL, Tanguay PE. Autism in tuberous sclerosis complex. *J Autism Dev Disord.* 1998;28(2):97-103. doi:10.1023/a:1026032413811
46. Kilincaslan A, Mukaddes NM. Pervasive developmental disorders in individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(4):289-294. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03171.x
47. Oeseburg B, Jansen DEMC, Dijkstra GJ, Groothoff JW, Reijneveld SA. Prevalence of chronic diseases in adolescents with intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 2010;31(3):698-704. doi:10.1016/j.ridd.2010.01.011
48. Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet A.* 2005;134(4):373-380. doi:10.1002/ajmg.a.30622
49. Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, Tulinius M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 2008;147B(6):918-926. doi:10.1002/ajmg.b.30698
50. Emerson E, Hatton C. Mental health of children and adolescents with intellectual disabilities in Britain. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2007;191:493-499. doi:10.1192/bjp.bp.107.038729
51. Emerson E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2003;47(Pt 1):51-58. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00464.x
52. Allen CW, Silove N, Williams K, Hutchins P. Validity of the social communication questionnaire in assessing risk of autism in preschool children with developmental problems. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(7):1272-1278. doi:10.1007/s10803-006-0279-7
53. Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ, Einfeld SL. Screening for autism in young children with developmental delay: an evaluation of the developmental behaviour checklist: early screen. *J Autism Dev Disord.* 2008;38(6):1003-1010. doi:10.1007/s10803-007-0473-2

54. Eaves LC, Wingert H, Ho HH. Screening for autism: agreement with diagnosis. *Autism Int J Res Pract.* 2006;10(3):229-242. doi:10.1177/1362361306063288
55. Eaves LC, Wingert HD, Ho HH, Mickelson ECR. Screening for autism spectrum disorders with the social communication questionnaire. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2006;27(2 Suppl):S95-S103. doi:10.1097/00004703-200604002-00007
56. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(2):129-141. doi:10.1023/a:1023040610384
57. Nordin V, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. II: Screening aspects. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(4):314-324. doi:10.1111/j.1469-8749.1996.tb12097.x
58. Goodman R, Minne C. Questionnaire screening for comorbid pervasive developmental disorders in congenitally blind children: a pilot study. *J Autism Dev Disord.* 1995;25(2):195-203. doi:10.1007/BF02178504
59. Corsello C, Hus V, Pickles A, et al. Between a ROC and a hard place: decision making and making decisions about using the SCQ. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(9):932-940. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01762.x
60. Snow AV, Lecavalier L. Sensitivity and specificity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers and the Social Communication Questionnaire in preschoolers suspected of having pervasive developmental disorders. *Autism Int J Res Pract.* 2008;12(6):627-644. doi:10.1177/1362361308097116
61. Dawson S, Glasson EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(11):1296-1303. doi:10.1093/aje/kwp059
62. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(6):618-627. doi:10.1001/archpsyc.61.6.618
63. Williams K, Helmer M, Duncan GW, Peat JK, Mellis CM. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev.* 2008;34(2):249-256. doi:10.1111/j.1365-2214.2007.00796.x
64. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):916-925; discussion 926-928. doi:10.1093/aje/kwi123
65. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(9):963-971. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00391.x
66. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(4):257-264. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00805.x

67. Maimburg RD, Vaeth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(6):562-568. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00973.x
68. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1357-1362. doi:10.1542/peds.2007-2296
69. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiol Camb Mass*. 2002;13(4):417-423. doi:10.1097/00001648-200207000-00009
70. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(4):667-677. doi:10.1007/s10803-006-0194-y
71. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):151-157. doi:10.1001/archpedi.159.2.151
72. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2005;115(2):e135-138. doi:10.1542/peds.2004-1870
73. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1268-1276. doi:10.1093/aje/kwn250
74. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. 2010;3(1):30-39. doi:10.1002/aur.116
75. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1026-1032. doi:10.1001/archpsyc.63.9.1026
76. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord*. 2002;32(3):217-224. doi:10.1023/a:1015405914950
77. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1118-1126. doi:10.1093/aje/kwp247
78. Wier ML, Yoshida CK, Odouli R, Grether JK, Croen LA. Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):500-507. doi:10.1017/S001216220600106X
79. Badawi N, Dixon G, Felix JF, et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(2):85-89. doi:10.1017/S001216220600020X
80. Nanson JL. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(3):558-565. doi:10.1111/j.1530-0277.1992.tb01417.x

81. Bryson SE, Bradley EA, Thompson A, Wainwright A. Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2008;53(7):449-459. doi:10.1177/070674370805300710
82. Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Curatolo P. Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 1999;110(10):1825-1830. doi:10.1016/s1388-2457(99)00137-6
83. Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain J Neurol.* 2002;125(Pt 6):1247-1255. doi:10.1093/brain/awf124
84. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(3):153-158. doi:10.1017/s001216229900033x
85. Hepburn S, Philofsky A, Fidler DJ, Rogers S. Autism symptoms in toddlers with Down syndrome: a descriptive study. *J Appl Res Intellect Disabil JARID.* 2008;21(1):48-57. doi:10.1111/j.1468-3148.2007.00368.x
86. Wu JY, Kuban KCK, Allred E, Shapiro F, Darras BT. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J Child Neurol.* 2005;20(10):790-795. doi:10.1177/08830738050200100201
87. Zingerevich C, Greiss-Hess L, Lemons-Chitwood K, et al. Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2009;53(1):11-18. doi:10.1111/j.1365-2788.2008.01107.x
88. DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2010;31(3):181-191. doi:10.1097/DBP.0b013e3181d5aa6d
89. Scambler DJ, Hepburn SL, Hagerman RJ, Rogers SJ. A preliminary study of screening for risk of autism in children with fragile X syndrome: testing two risk cut-offs for the Checklist for Autism in Toddlers. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2007;51(Pt 4):269-276. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00874.x
90. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive--compulsive disorder. *J Child Neurol.* 2008;23(5):477-481. doi:10.1177/0883073807309775
91. de Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(2):129-137. doi:10.1023/b:jadd.0000022604.22374.5f
92. Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord.* 2008;38(4):657-667. doi:10.1007/s10803-007-0432-y

93. Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995;36(8):1365-1382. doi:10.1111/j.1469-7610.1995.tb01669.x
94. Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(6):694-701. doi:10.1001/archpsyc.63.6.694
95. Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism Int J Res Pract*. 2006;10(6):533-549. doi:10.1177/1362361306068505
96. Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, et al. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):414-420. doi:10.1007/s10803-008-0639-6
97. Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, et al. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(7):839-847. doi:10.1007/s10803-006-0128-8
98. Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(5):972-976. doi:10.1007/s10803-007-0456-3
99. Skuse D, Warrington R, Bishop D, et al. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(5):548-558. doi:10.1097/00004583-200405000-00008
100. Mahoney WJ, Szatmari P, MacLean JE, et al. Reliability and accuracy of differentiating pervasive developmental disorder subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(3):278-285. doi:10.1097/00004583-199803000-00012
101. Eaves LC, Ho HH. The very early identification of autism: outcome to age 4 1/2-5. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(4):367-378. doi:10.1023/b:jadd.0000037414.33270.a8
102. van Daalen E, Kemner C, Dietz C, Swinkels SHN, Buitelaar JK, van Engeland H. Inter-rater reliability and stability of diagnoses of autism spectrum disorder in children identified through screening at a very young age. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(11):663-674. doi:10.1007/s00787-009-0025-8
103. Charman T, Taylor E, Drew A, Cockerill H, Brown JA, Baird G. Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2: predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom change over time. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(5):500-513. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00377.x
104. Cox A, Klein K, Charman T, et al. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(5):719-732.
105. Moore V, Goodson S. How well does early diagnosis of autism stand the test of time? Follow-up study of children assessed for autism at age 2 and development of an early diagnostic service. *Autism Int J Res Pract*. 2003;7(1):47-63. doi:10.1177/1362361303007001005

106. Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(2):128-138. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01685.x
107. Turner LM, Stone WL, Pozdol SL, Coonrod EE. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism Int J Res Pract*. 2006;10(3):243-265. doi:10.1177/1362361306063296
108. Sutera S, Pandey J, Esser EL, et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(1):98-107. doi:10.1007/s10803-006-0340-6
109. Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, et al. Diagnostic stability in very young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(4):606-615. doi:10.1007/s10803-007-0427-8
110. Chawarska K, Klin A, Paul R, Macari S, Volkmar F. A prospective study of toddlers with ASD: short-term diagnostic and cognitive outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(10):1235-1245. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02101.x
111. Turner LM, Stone WL. Variability in outcome for children with an ASD diagnosis at age 2. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(8):793-802. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01744.x
112. McClure I, Mackay T, Mamdani H, McCaughey R. A comparison of a specialist autism spectrum disorder assessment team with local assessment teams. *Autism Int J Res Pract*. 2010;14(6):589-603. doi:10.1177/1362361310373369
113. Avdi E, Griffin C, Brough S. Parents' constructions of professional knowledge, expertise and authority during assessment and diagnosis of their child for an autistic spectrum disorder. *Br J Med Psychol*. 2000;73 ( Pt 3):327-338. doi:10.1348/000711200160543
114. Moore K, Mcconkey R, Sines D, Cassidy A. Improving Diagnostic and Assessment Services for Children with Autistic Spectrum Disorders. *Early Child Dev Care*. 1999;154:1-11. doi:10.1080/0030443991540101
115. Midence K, O'neill M. The Experience of Parents in the Diagnosis of Autism: A Pilot Study. *Autism*. 1999;3(3):273-285. doi:10.1177/1362361399003003005
116. Nissenbaum MS, Tollefson N, Reese RM. The interpretive conference: Sharing a diagnosis of autism with families. *Focus Autism Dev Disabil*. 2002;17:30-43. doi:10.1177/108835760201700103
117. Howlin P, Moore A. Diagnosis in Autism: A Survey of Over 1200 Patients in the UK. *Autism*. 1997;1(2):135-162. doi:10.1177/1362361397012003
118. Mansell W, Morris K. A survey of parents' reactions to the diagnosis of an autistic spectrum disorder by a local service: access to information and use of services. *Autism Int J Res Pract*. 2004;8(4):387-407. doi:10.1177/1362361304045213

119. Knussen C, Brogan CA. Professional practice in the disclosure of a diagnosis of an autistic spectrum disorder in Scotland: comparing the perspectives of parents and professionals. *J Appl Health Behav.* 2002;4(1-2):7-14.
120. Osborne LA, Reed P. Parents' perceptions of communication with professionals during the diagnosis of autism. *Autism Int J Res Pract.* 2008;12(3):309-324. doi:10.1177/1362361307089517
121. Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand R Coll Nurs G B.* 2001;15(38):33-37. doi:10.7748/ns2001.06.15.38.33.c3037
122. Barrett S, Prior M, Manjiviona J. Children on the borderlands of autism: differential characteristics in social, imaginative, communicative and repetitive behaviour domains. *Autism Int J Res Pract.* 2004;8(1):61-87. doi:10.1177/1362361304040640
123. Perry A, Condillac RA, Freeman NL, Dunn-Geier J, Belair J. Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. *J Autism Dev Disord.* 2005;35(5):625-634. doi:10.1007/s10803-005-0006-9
124. Kamp-Becker I, Ghahreman M, Smidt J, Remschmidt H. Dimensional structure of the autism phenotype: relations between early development and current presentation. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(4):557-571. doi:10.1007/s10803-008-0656-5
125. Harel S, Greenstein Y, Kramer U, et al. Clinical characteristics of children referred to a child development center for evaluation of speech, language, and communication disorders. *Pediatr Neurol.* 1996;15(4):305-311. doi:10.1016/s0887-8994(96)00222-6
126. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(6):703-708. doi:10.1007/s10803-004-5290-2
127. Honda H, Shimizu Y, Nitto Y, et al. Extraction and Refinement Strategy for detection of autism in 18-month-olds: a guarantee of higher sensitivity and specificity in the process of mass screening. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(8):972-981. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02055.x
128. Sponheim E, Spurkland I. Diagnosing childhood autism in clinical practice. *Nord J Psychiatry.* 1996;50(1):5-9. doi:10.3109/08039489609081381
129. Arvidsson T, Danielsson B, Forsberg P, Gillberg C, Johansson M, Kjellgren G. Autism in 3-6-Year-Old Children in a Suburb of Goteborg, Sweden. *Autism.* 1997;1(2):163-173. doi:10.1177/1362361397012004
130. Dietz C, Swinkels S, van Daalen E, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14-15 months. II: population screening with the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(6):713-722. doi:10.1007/s10803-006-0114-1
131. Scheirs JGM, Timmers EA. Differentiating among children with PDD-NOS, ADHD, and those with a combined diagnosis on the basis of WISC-III profiles. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(4):549-556. doi:10.1007/s10803-008-0657-4

132. Stone WL, McMahon CR, Henderson LM. Use of the Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds (STAT) for children under 24 months: an exploratory study. *Autism Int J Res Pract.* 2008;12(5):557-573. doi:10.1177/1362361308096403
133. Webb E, Morey J, Thompsen W, Butler C, Barber M, Fraser WI. Prevalence of autistic spectrum disorder in children attending mainstream schools in a Welsh education authority. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(6):377-384. doi:10.1017/s0012162203000720
134. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Cox A, et al. Early identification of autism by the CHecklist for Autism in Toddlers (CHAT). *J R Soc Med.* 2000;93(10):521-525. doi:10.1177/014107680009301007
135. Pondé MP, Novaes CM, Losapio MF. Frequency of symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in autistic children. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(1):103-106. doi:10.1590/s0004-282x2010000100022
136. Kim JA, Szatmari P, Bryson SE, Streiner DL, Wilson FJ. The Prevalence of Anxiety and Mood Problems among Children with Autism and Asperger Syndrome. *Autism Int J Res Pract.* 2000;4(2):117-132.
137. Oslejsková H, Dusek L, Makovská Z, Pejcochová J, Aufrata R, Slapák I. Complicated relationship between autism with regression and epilepsy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(4):558-570.
138. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna SL, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism Int J Res Pract.* 2004;8(1):49-60. doi:10.1177/1362361304040638
139. Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, et al. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(9):1080-1093. doi:10.1007/s10803-010-0958-2
140. Baghdadli A, Picot MC, Pascal C, Pry R, Aussilloux C. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12(3):122-127. doi:10.1007/s00787-003-0314-6
141. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2003;47(Pt 8):622-627. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00507.x
142. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(11):1561-1569. doi:10.1016/S0890-8567(09)66566-7
143. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol.* 2005;20(1):27-31. doi:10.1177/08830738050200010401
144. Canitano R, Vivanti G. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism Int J Res Pract.* 2007;11(1):19-28. doi:10.1177/1362361307070992

145. Miano S, Bruni O, Elia M, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med.* 2007;9(1):64-70. doi:10.1016/j.sleep.2007.01.014
146. Hering E, Epstein R, Elroy S, Iancu DR, Zelnik N. Sleep patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(2):143-147. doi:10.1023/a:1023092627223
147. de Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PFA, Verheij F. High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(5):877-886. doi:10.1007/s10803-006-0215-x
148. Kamio Y. Self-Injurious and Aggressive Behavior in Adolescents with Intellectual Disabilities : A Comparison of Adolescents With and Without Autism. *Jpn J Spec Educ.* 2002;39:143-154. doi:10.6033/tokkyou.39.143
149. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010;32(10):791-798. doi:10.1016/j.braindev.2010.08.010
150. Oliveira G, Diogo L, Grazina M, et al. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(3):185-189. doi:10.1017/s0012162205000332
151. Allik H, Larsson JO, Smedje H. Insomnia in school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *BMC Psychiatry.* 2006;6:18. doi:10.1186/1471-244X-6-18
152. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2002;325(7361):419-421. doi:10.1136/bmj.325.7361.419
153. Green D, Charman T, Pickles A, et al. Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(4):311-316. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03242.x
154. Moore V, Titcomb J, Johnson C, et al. Developing an Autism Assessment Service II: Analysis of the First 81 Cases Seen. *Child Psychol Psychiatry Rev.* 1998;3(3):121-127. doi:10.1111/1475-3588.00229
155. Page J, Boucher J. Motor impairments in children with autistic disorder. *Child Lang Teach Ther.* 1998;14(3):233-259. doi:10.1191/026565998673400901
156. Simonoff E, A P, T C, S C, T L, G B. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(8). doi:10.1097/CHI.0b013e318179964f
157. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics.* 2001;108(5):1155-1161. doi:10.1542/peds.108.5.1155
158. Gadown KD, DeVincent CJ. Clinical significance of tics and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with pervasive developmental disorder. *J Child Neurol.* 2005;20(6):481-488. doi:10.1177/08830738050200060301

159. Goldstein S, Schwebach AJ. The comorbidity of Pervasive Developmental Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(3):329-339. doi:10.1023/b:jadd.0000029554.46570.68
160. Hartley SL, Sikora DM, McCoy R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with Autistic Disorder. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2008;52(10):819-829. doi:10.1111/j.1365-2788.2008.01065.x
161. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(7):849-861. doi:10.1007/s10803-006-0123-0
162. Levy SE, Giarelli E, Lee LC, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2010;31(4):267-275. doi:10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b
163. Mazefsky CA, Conner CM, Oswald DP. Association between depression and anxiety in high-functioning children with autism spectrum disorders and maternal mood symptoms. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* 2010;3(3):120-127. doi:10.1002/aur.133
164. Matson J, Boisjoli J, Rojahn J, Hess J. A factor analysis of challenging behaviors assessed on the Baby and Infant Screen for Children with aUtism Traits (BISCUIT-Part 3). *Res Autism Spectr Disord.* 2009;3:714-722. doi:10.1016/j.rasd.2009.01.008
165. Ringman JM, Jankovic J. Occurrence of tics in Asperger's syndrome and autistic disorder. *J Child Neurol.* 2000;15(6):394-400. doi:10.1177/088307380001500608
166. Shen Y, Dies KA, Holm IA, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010;125(4):e727-735. doi:10.1542/peds.2009-1684
167. Valicenti-McDermott MD, McVicar K, Cohen HJ, Wershil BK, Shinnar S. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. *Pediatr Neurol.* 2008;39(6):392-398. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.019
168. Weisbrot DM, Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J. The presentation of anxiety in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(3):477-496. doi:10.1089/cap.2005.15.477
169. Gail Williams P, Sears LL, Allard A. Sleep problems in children with autism. *J Sleep Res.* 2004;13(3):265-268. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00405.x
170. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA.* 2003;289(1):49-55. doi:10.1001/jama.289.1.49
171. Unal O, Ozcan O, Oner O, Akcakin M, Aysev A, Deda G. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders. *World J Pediatr WJP.* 2009;5(3):196-200. doi:10.1007/s12519-009-0037-y
172. Montiel-Nava C, Peña Ja. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism Int J Res Pract.* 2008;12(2). doi:10.1177/1362361307086663

173. Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2009;66(4):349-359. doi:10.1016/j.biopsych.2009.01.025
174. Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(1):3-7. doi:10.1002/ajmg.c.30076
175. Parmeggiani A, Posar A, Antolini C, Scaduto MC, Santucci M, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in patients with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *J Child Neurol*. 2007;22(10):1198-1203. doi:10.1177/0883073807306265
176. Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev*. 1995;17(3):169-174. doi:10.1016/0387-7604(95)00019-8
177. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2010;32(9):783-789. doi:10.1016/j.braindev.2010.07.003
178. Steiner CE, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP. Genetic and neurological evaluation in a sample of individuals with pervasive developmental disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2A):176-180. doi:10.1590/s0004-282x2003000200003
179. Steiner CE, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP, Lopes-Cendes I. Laboratorial diagnosis of fragile-X syndrome: experience in a sample of individuals with pervasive developmental disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):564-570. doi:10.1590/s0004-282x2005000400002
180. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *J Child Neurol*. 2001;16(7):509-512. doi:10.1177/088307380101600710
181. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev*. 2001;23(4):228-235. doi:10.1016/s0387-7604(01)00212-1
182. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(4):209-213. doi:10.1007/s00787-004-0353-7
183. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav EB*. 2005;7(4):652-656. doi:10.1016/j.yebeh.2005.08.008
184. Kosinovsky B, Hermon S, Yoran-Hegesh R, et al. The yield of laboratory investigations in children with infantile autism. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2005;112(4):587-596. doi:10.1007/s00702-004-0198-8
185. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7):604-608. doi:10.1017/S0012162206001265

186. Kawasaki Y, Shinomiya M, Takayanagi M, Niwa SI. Paroxysmal EEG abnormalities and epilepsy in pervasive developmental disorders: follow-up study until adolescence and beyond. *Brain Dev.* 2010;32(9):769-775. doi:10.1016/j.braindev.2010.06.004
187. Singhi P, Mittal BR, Nagaraj R, Malhi P. Single photon emission tomography in children with autism. *J Pediatr Neurol.* 2008;06(3):221-225. doi:10.1055/s-0035-1557470
188. Ekinci O, Arman AR, Işık U, Bez Y, Berkem M. EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial correlates. *Epilepsy Behav EB.* 2010;17(2):178-182. doi:10.1016/j.yebeh.2009.11.014
189. Schaefer GB, Lutz RE. Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2006;8(9):549-556. doi:10.1097/01.gim.0000237789.98842.f1
190. Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK, Weaver A. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(2):187-192. doi:10.1023/a:1022995611730
191. Herman GE, Henninger N, Ratliff-Schaub K, Pastore M, Fitzgerald S, McBride KL. Genetic testing in autism: how much is enough? *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2007;9(5):268-274. doi:10.1097/gim.0b013e31804d683b
192. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia.* 2006;47(2):394-398. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x
193. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology.* 2005;65(1):129-131. doi:10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f
194. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997;99(4):560-566. doi:10.1542/peds.99.4.560
195. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):127-129. doi:10.1097/00004583-199001000-00020
196. Tryon PA, Mayes SD, Rhodes RL, Waldo M. Can Asperger's Disorder Be Differentiated From Autism Using DSM-IV Criteria? *Focus Autism Dev Disabil.* 2006;21(1):2-6. doi:10.1177/10883576060210010101
197. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PloS One.* 2009;4(2):e4415. doi:10.1371/journal.pone.0004415
198. Wright B, Brzozowski AM, Calvert E, et al. Is the presence of urinary indolyl-3-acryloylglycine associated with autism spectrum disorder? *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(3):190-192. doi:10.1017/s0012162205000344
199. Valaitis RK, Sword WA. Online discussions with pregnant and parenting adolescents: perspectives and possibilities. *Health Promot Pract.* 2005;6(4):464-471. doi:10.1177/1524839904263897

200. Nicolson GL, Gan R, Nicolson NL, Haier J. Evidence for *Mycoplasma* ssp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J Neurosci Res*. 2007;85(5):1143-1148. doi:10.1002/jnr.21203
201. Renzoni E, Beltrami V, Sestini P, Pompella A, Menchetti G, Zappella M. Allergological evaluation of children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:327-333. doi:10.1007/BF02179294
202. Estécio M, Fett-Conte AC, Varella-Garcia M, Fridman C, Silva AE. Molecular and cytogenetic analyses on Brazilian youths with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(1):35-41. doi:10.1023/a:1017952123258
203. Konstantareas MM, Homatidis S. Chromosomal abnormalities in a series of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(4):275-285. doi:10.1023/a:1022155201662
204. Sy L, Yc C, Tj L, Cy H, Yc W. Molecular and cytogenetic analyses of autism in Taiwan. *Hum Genet*. 1993;92(5). doi:10.1007/BF00216447
205. Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet*. 2001;11(2):57-63. doi:10.1097/00041444-200106000-00001
206. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet*. 2008;17(4):628-638. doi:10.1093/hmg/ddm376
207. Wong VC, Lam ST. Fragile X positivity in Chinese children with autistic spectrum disorder. *Pediatr Neurol*. 1992;8(4):272-274. doi:10.1016/0887-8994(92)90364-5
208. Miles JH, Hillman RE. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet*. 2000;91(4):245-253.
209. McInnes LA, González PJ, Manghi ER, et al. A genetic study of autism in Costa Rica: multiple variables affecting IQ scores observed in a preliminary sample of autistic cases. *BMC Psychiatry*. 2005;5(1):15. doi:10.1186/1471-244X-5-15
210. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):130-138. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03523.x
211. Beatson JE, Prelock PA. The Vermont Rural Autism Project: Sharing Experiences, Shifting Attitudes. *Focus Autism Dev Disabil*. 2002;17(1):48-54. doi:10.1177/108835760201700106
212. Gabriels RL, Cuccaro ML, Hill DE, Ivers BJ, Goldson E. Repetitive behaviors in autism: relationships with associated clinical features. *Res Dev Disabil*. 2005;26(2):169-181. doi:10.1016/j.ridd.2004.05.003
213. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Autism: Recognition, Referral and Diagnosis of Children and Young People on the Autism Spectrum*. RCOG Press; 2011. Accessed November 14, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92985/>
214. Charman T. Commentary: Glass half full or half empty? Testing social communication interventions for young children with autism--reflections on Landa, Holman, O'Neill, and Stuart (2011). *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(1):22-23. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02359.x

215. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, et al. Divalproex Sodium vs Placebo for the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):990-998. doi:10.1038/npp.2009.202
216. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2005;30(3):582-589. doi:10.1038/sj.npp.1300627
217. Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi MR, et al. Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(2):145-150. doi:10.1111/j.1365-2710.2004.00546.x
218. Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Atomoxetine Hydrochloride Given Once a Day in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Published online 2009. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00190775>
219. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(7):733-741. doi:10.1016/j.jaac.2012.04.011
220. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(5):575-587. doi:10.1089/cap.2006.16.575
221. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD : a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(1):1-8. doi:10.1007/s00787-007-0620-5
222. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006;21(6):450-455. doi:10.1177/08830738060210060801
223. Aman MG, Hollway JA, McDougale CJ, et al. Cognitive Effects of Risperidone in Children with Autism and Irritable Behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(3):227-236. doi:10.1089/cap.2007.0133
224. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):545-550. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.032
225. Arnold LE, Vitiello B, McDougale C, et al. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(12):1443-1450. doi:10.1097/00004583-200312000-00011
226. Arnold LE, Farmer C, Kraemer HC, et al. Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(2):83-93. doi:10.1089/cap.2009.0022

227. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1142-1148. doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1142
228. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314-321. doi:10.1056/NEJMoa013171
229. Risperidone Treatment of Autistic Disorder: Longer-Term Benefits and Blinded Discontinuation After 6 Months. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1361-1369. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1361
230. Scahill L, J M, Cj M, et al. Methodological issues in designing a multisite trial of risperidone in children and adolescents with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(4). doi:10.1089/104454601317261555
231. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):956-961. doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.014
232. King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):583-590. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.30
233. McDougle CJ, Scahill L, McCracken JT, et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9(1):201-224.
234. Kent JM, Kushner S, Ning X, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773-1783. doi:10.1007/s10803-012-1723-5
235. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110-1119. doi:10.1097/CHI.0b013e3181b76658
236. Varni JW, Handen BL, Corey-Lisle PK, et al. Effect of aripiprazole 2 to 15 mg/d on health-related quality of life in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children: a post hoc analysis of two controlled trials. *Clin Ther*. 2012;34(4):980-992. doi:10.1016/j.clinthera.2012.02.023
237. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. A Study of the Effectiveness and Safety of Two Doses of Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder. Published online 2010. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00576732>
238. Helligs JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):682-692. doi:10.1089/cap.2005.15.682

239. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7):1269-1272. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.005
240. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-1540. doi:10.1542/peds.2008-3782
241. Aman MG, Kasper W, Manos G, et al. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(5):415-422. doi:10.1089/cap.2009.0120
242. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-641. doi:10.1542/peds.2003-0264-F
243. Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):367-373. doi:10.1007/s10803-006-0234-7
244. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1137-1144. doi:10.1097/01.chi.0000177055.11229.76
245. King BH, Wright DM, Handen BL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):658-665. doi:10.1097/00004583-200106000-00010
246. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39(3):237-245. doi:10.1007/s10578-007-0084-3
247. Akhondzadeh S, Fallah J, Mohammadi MR, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(1):32-36. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.09.012
248. Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, Ernst M. Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1283-1291. doi:10.1097/00004583-199311000-00024
249. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2012;21(6):700-709. doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x
250. Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ*. 2012;345:e6664. doi:10.1136/bmj.e6664

251. Chan AS, Cheung MC, Sze SL, Leung WW. Seven-star needle stimulation improves language and social interaction of children with autistic spectrum disorders. *Am J Chin Med*. 2009;37(3):495-504. doi:10.1142/S0192415X09007004
252. Wong V, Sun JG. Research on tongue acupuncture in children with autism. In: Vol 2002.
253. Wong CL. Acupuncture and autism spectrum disorders – an assessor-blinded randomised controlled trial (M Phil). Published online 2008.
254. Cheuk DK, Wong V, Chen WX. Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD007849. doi:10.1002/14651858.CD007849.pub2
255. Silva LMT, Schalock M, Ayres R, Bunse C, Budden S. Qigong massage treatment for sensory and self-regulation problems in young children with autism: a randomized controlled trial. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 2009;63(4):423-432. doi:10.5014/ajot.63.4.423
256. Silva LMT, Schalock M, Gabrielsen K. Early intervention for autism with a parent-delivered Qigong massage program: a randomized controlled trial. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 2011;65(5):550-559. doi:10.5014/ajot.2011.000661
257. Wong VCN, Chen WX. Randomized controlled trial of electro-acupuncture for autism spectrum disorder. *Altern Med Rev J Clin Ther*. 2010;15(2):136-146.
258. Wong VCN, Sun JG. Randomized controlled trial of acupuncture versus sham acupuncture in autism spectrum disorder. *J Altern Complement Med N Y N*. 2010;16(5):545-553. doi:10.1089/acm.2007.0768
259. Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *J Pediatr*. 2001;138(5):649-655. doi:10.1067/mpd.2001.112474
260. Dunn-Geier J, Ho HH, Auersperg E, et al. Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(12):796-802. doi:10.1017/s0012162200001481
261. Molloy CA, Manning-Courtney P, Swayne S, et al. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(6):545-551. doi:10.1023/a:1021202930206
262. Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1801-1806. doi:10.1056/NEJM199912093412404
263. Owley T, Steele E, Corsello C, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Secretin for the Treatment of Autistic Disorder. Published online 1999. <https://www.medscape.com/viewarticle/715516>
264. Owley T, McMahon W, Cook EH, et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(11):1293-1299. doi:10.1097/00004583-200111000-00009

265. Unis AS, Munson JA, Rogers SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(11):1315-1321. doi:10.1097/00004583-200211000-00012
266. Adams J, M B, E G, et al. Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B - behavioral results. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9. doi:10.1186/1472-6904-9-17
267. Adams JB, Baral M, Geis E, et al. Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: Part A - Medical results. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9(1):16. doi:10.1186/1472-6904-9-16
268. Sampanthavivat M, Singkhwa W, Chaiyakul T, Karoonyawanich S, Ajpru H. Hyperbaric oxygen in the treatment of childhood autism: a randomised controlled trial. *Diving Hyperb Med*. 2012;42(3):128-133.
269. Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR, Wilke AE, Allen MS, Bradstreet JJ. Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Res Autism Spectr Disord*. 2010;4(2):268-275. doi:10.1016/j.rasd.2009.09.014
270. Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S, et al. Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatr*. 2009;9:21. doi:10.1186/1471-2431-9-21
271. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr*. 2011;11:111. doi:10.1186/1471-2431-11-111
272. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2002;17(11):833-837. doi:10.1177/08830738020170111501
273. Fahmy SF, El-hamamsy MH, Zaki OK, Badary OA. L-Carnitine supplementation improves the behavioral symptoms in autistic children. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(1):159-166. doi:10.1016/j.rasd.2012.07.006
274. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci*. 2002;5(4):251-261. doi:10.1080/10284150290028945
275. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. Effect of a Dietary Intervention on Autistic Behavior. *Focus Autism Dev Disabil*. 2003;18(4):248-257. doi:10.1177/10883576030180040601
276. Kouijzer MEJ, van Schie HT, de Moor Jan MH, Gerrits BJL, Buitelaar JK. Neurofeedback treatment in autism. Preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010;2010(4):386-399.
277. Bettison S. The long-term effects of auditory training on children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1996;26(3):361-374. doi:10.1007/BF02172480

278. Bahrami F, Movahedi A, Marandi SM, Abedi A. Kata techniques training consistently decreases stereotypy in children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2012;33(4):1183-1193. doi:10.1016/j.ridd.2012.01.018
279. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010;13(2):87-100. doi:10.1179/147683010X12611460763922
280. Johnson CR, Sacco K, Zimmer M, Handen BL. Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Young Children with Autism. *J Dev Phys Disabil.* Published online February 1, 2010. doi:10.1007/s10882-009-9152-x
281. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(5):545-554. doi:10.1007/s10803-010-1078-8

## Přílohy

---

**Příloha A:** Výsledek kritického hodnocení zdrojových doporučených postupů s použitím nástroje AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

**Příloha C:** Projevy a klinické znaky PAS (doplňující materiál ke kapitole „Včasný záchyt“)

**Příloha D:** Diferenciální diagnostika pro zdravotnické pracovníky (doplňující materiál ke kapitole „Diferenciální diagnostika“)

**Příloha E:** Tabulky důkazů

**Příloha F:** Vyhledávací strategie zdrojových doporučených postupů

**Příloha G:** Doporučení: Psychosociální intervence – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“

## Příloha A

Výsledek kritického hodnocení zdrojových doporučených postupů s použitím nástroje AGREE II  
Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze)  
(Líčeník et al., 2013)

Hodnotitelé:

1. Senad Kolář – člen pracovního týmu KDP
2. Radim Líčeník – metodik KDP
3. Tereza Friessová – metodička KDP

### 1. Doporučený postup [CG128] NICE „Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum“

Tři hodnotitelé přidělili v **1. doméně (Rámec a účel)** následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	7	<b>20</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>62</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **98 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob)** následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	6	7	6	<b>19</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	6	<b>20</b>
<b>Celkem</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>60</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **94 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **3. doméně (Přísnost tvorby)** následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	5	7	6	7	1	7	<b>47</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	7	6	5	5	6	6	<b>48</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>151</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: **88,2 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **4. doméně (Srozumitelnost)** následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

Tři hodnotitelé přidělili v **5. doméně (Použitelnost)** následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	1	<b>22</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	4	7	6	7	<b>24</b>
<b>Celkem</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>74</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **86,1 %**

Tři hodnotitelé přidělili v **6. doméně (Ediční nezávislost)** následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	5	7	<b>12</b>
<b>Celkem</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>40</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 42

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: **94,4 %**

## CELKOVÉ HODNOCENÍ DOPORUČENÉHO POSTUPU

Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.

1 Nejnižší možná kvalita	2	3	4	5	6	7 Nejvyšší možná kvalita
-----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
<b>Ano, ale s úpravami</b>	
Ne	

## 2. Doporučený postup [CG170] NICE „Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum, Autism spectrum disorder in under 19s: support and management“

Tři hodnotitelé přidělili v **1. doméně (Rámec a účel)** následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob)** následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	6	20
Hodnotitel 2	7	7	6	20
Hodnotitel 3	6	7	7	20
<b>Celkem</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>60</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **94 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **3. doméně (Přísnost tvorby)** následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	1	1	44
Hodnotitel 2	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 3	7	7	7	6	5	7	5	6	50
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>150</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: **87,5 %**

Tři hodnotitelé přidělili ve **4. doméně (Srozumitelnost)** následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	6	6	7	19
<b>Celkem</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>61</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **96 %**

Tři hodnotitelé přidělili v **5. doméně (Použitelnost)** následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	4	7	7	<b>25</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	6	7	<b>27</b>
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>80</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **94 %**

Tři hodnotitelé přidělili v **6. doméně (Ediční nezávislost)** následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	1	1	<b>2</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	4	5	<b>9</b>
<b>Celkem</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>25</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 42

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: **53 %**

## CELKOVÉ HODNOCENÍ DOPORUČENÉHO POSTUPU

Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.

1						7
Nejnižší možná kvalita	2	3	4	5	6	Nejvyšší možná kvalita

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
<b>Ano, ale s úpravami</b>	
Ne	

## Příloha B

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině:  autor  oponent  jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?<sup>1</sup>

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:<sup>2</sup>

V.....

Dne..... Podpis.....

<sup>1</sup> Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

<sup>2</sup> Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

## Příloha C

### Projevy a klinické znaky PAS (doplňující materiál ke kapitole „Včasný záchyt“)

Příznaky a symptomy uvedené v tabulkách C1–C3 jsou kombinací opoždění očekávaných vývojových rysů a přítomnosti neobvyklých rysů a jejich cílem je upozornit odborníky na možnost autismu u dítěte nebo dospívajícího, u kterého byly vyjádřeno podezření na toto onemocnění. Nejsou určeny k samostatnému použití, ale mají pomoci odborníkům rozpoznat vzorec poruch vzájemných sociálních a komunikačních dovedností spolu s neobvyklým omezeným a opakujícím se chováním.

#### Tabulka C1. Projevy a klinické znaky možné PAS u dětí předškolního věku (nebo odpovídajícího mentálního věku)

<b>Verbální projev</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opožděný vývoj řeči vzhledem k věkové úrovni (např. méně než 10 slov ve věku dvou let)</li> <li>• Regrese nebo ztráta řečových schopností</li> <li>• Přítomnost specifických atypií ve verbálním projevu (pokud je přítomen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neverbální vokalizace</li> <li>○ Atypická nebo plochá intonace</li> <li>○ Časté opakování určitých slov a frází ihned či oddáleně („echolálie“).</li> <li>○ Oslovování vlastní osoby jménem, zájmeny „ty“ nebo „ona/on“ po 3. roce věku</li> </ul> </li> <li>• Omezené a/nebo ne příliš časté užívání jazyka v komunikaci, např. používání jednotlivých slov, i když je schopen mluvit ve větách</li> </ul>
<b>Sociální reaktivita</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chybějící nebo opožděná reakce na oslovení jménem (za předpokladu absence poruchy sluchu)</li> <li>• Chybějící sociální úsměv nebo sociální úsměv nedosahující dostatečné kvality a četnosti</li> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost reagovat na výrazy tváře nebo pocity druhých lidí</li> <li>• Neobvykle negativní reakce na požadavky druhých či vyhýbavé chování</li> <li>• Vyhýbání se fyzickému kontaktu, areaktivita na něj či jeho odmítání, třebaže dítě může fyzický kontakt spontánně vyhledávat samo</li> </ul>
<b>Sociální interakce a reciprocita</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabené nebo chybějící povědomí o osobním prostoru druhého nebo neobvyklá netolerance vůči lidem vstupujícím do osobního prostoru dítěte</li> <li>• Oslabený nebo chybějící sociální zájem o druhé osoby, včetně vrstevníků – může ostatní odmítat; pokud se o druhé osoby zajímá, může k nim přistupovat nevhodně, neobratně, působit agresivně nebo rušivě</li> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost napodobovat druhé</li> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost zahájit či udržet sociální hru s druhými lidmi, může vyhledávat převážně individuální aktivity, hrát si sám</li> <li>• Oslabená nebo chybějící radost ze situací, které má většina dětí ráda, například z narozeninových oslav či dětských sociálních hříček (paci paci, vařila myšička...).</li> <li>• Omezená nebo chybějící schopnost sdílet radost s druhými lidmi</li> </ul>
<b>Oční kontakt, ukazování a další gesta</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabené nebo žádné užívání gest a výrazů obličeje v komunikaci</li> <li>• Manipulace s rukou druhého člověka (tahá za ni místo efektivní komunikace, pokládá ruku druhého na předměty)</li> <li>• Nedostatečně či nekonzistentně integrované dílčí složky komunikace: gesta, mimika, orientace těla, oční kontakt (pohled do očí při komunikaci) a řeči sociální komunikaci</li> <li>• Oční kontakt oslabený četností či kvalitou, či zcela chybějící (za předpokladu nepřítomnosti poruchy zraku)</li> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost sdílené pozornosti. Schopnost sdílené pozornosti se projevuje:</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ přesunem pohledu z osoby na předmět a zpět na osobu</li> <li>○ schopností vyhledat distálně bod, na který je ukázáno (dívání se tam, kam druhá osoba ukazuje)</li> <li>○ spontánní ukazování předmětů či ukazování na předměty za účelem sdílení zájmu</li> </ul>
<b>Fantazie a představivost</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost fantazijní, symbolické a napodobivé hry, případě rigidita při hře</li> </ul>
<b>Neobvyklé nebo omezené zájmy a/nebo rigidní a repetitivní chování</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opakující se „stereotypní“ pohyby, jako je mávání rukama, houpání těla ve stoje, otáčení, třepání prsty</li> <li>• Repetitivní nebo stereotypní nefunkční hra (například otvírání a zavírání dveří, stavění hraček do řady, vkládání a vykládání věci do nádoby atd.)</li> <li>• Ulpívavé a nezvykle intenzivní zaměření se na neobvyklé zájmy</li> <li>• Excesivní potřeba k dodržovat vlastní program, rutinu, pravidla atd.</li> <li>• Neadekvátně silná emoční reakce na změny či nové situace, potřeba, aby věci zůstaly „stejně“</li> <li>• Hyper- nebo hypo-senzitivita pro smyslové podněty (např. textury, zvuky, pachy)</li> <li>• Nadměrná reakce na chuť, vůni, konzistenci nebo vzhled potravin nebo přílišná vybíravost v jídle</li> </ul>

**Tabulka C2. Projevy a klinické znaky možné PAS u dětí na základní škole (ve věku 5–11 let nebo v odpovídajícího mentálního věku)**

<b>Sociální interakce a reciproká komunikace</b>
Verbální projev
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mohou být přítomny např. tyto atypie ve verbálním projevu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oslabená pragmatická složka řeči</li> <li>○ Monotónní, plochá či atypická intonace</li> <li>○ Repetitivní řeč, časté užívání stereotypních frází</li> <li>○ V obsahu sdělení převažuje nadměrné množství informací o tématech vlastního zájmu</li> <li>○ Mluvení „na“ druhé místo sdílení reciproké konverzace</li> <li>○ Odpovědi druhým mohou působit hrubě, neobratně či nevhodně</li> </ul> </li> </ul>
Sociální reaktivita
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost reagovat na výraz tváře nebo pocity druhých osob</li> <li>• Oslabená nebo opožděná reakce na oslovení jménem (za předpokladu absence poruchy sluchu)</li> <li>• Potíže s pochopením záměrů druhých; může mít tendence brát věci doslova a nerozumět sarkasmu nebo metaforám</li> <li>• Nezvykle negativistické reakce na požadavky druhých či vyhýbavé chování v sociálních interakcích</li> </ul>
Interakce s ostatními
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabené nebo chybějící povědomí o osobním prostoru druhého nebo neobvyklá netolerance vůči lidem vstupujícím do osobního prostoru dítěte</li> <li>• Oslabený nebo chybějící sociální zájem o druhé osoby, včetně vrstevníků – může ostatní odmítat; pokud se o druhé osoby zajímá, může k nim přistupovat nevhodně, neobratně, působit agresivně nebo rušivě</li> <li>• Oslabené nebo chybějící povědomí o společensky očekávaném chování (vč. pozdravů)</li> <li>• Oslabená nebo chybějící schopnost podílet se na společenské hře nebo nápadech ostatních, může si hrát spíše sám či vyhledávat individuální aktivity</li> <li>• Nedokáže přizpůsobit způsob komunikace sociální situaci, například se může chovat příliš formálně nebo nevhodně familiárně</li> <li>• Oslabená nebo chybějící radost ze situací, které má většina dětí ráda</li> </ul>
Oční kontakt, ukazování a další gesta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedostatečně či nekonzistentně integrované dílčí složky komunikace: gesta, mimika, orientace těla, oční kontakt (pohled do očí při komunikaci) a řeči v sociální komunikaci</li> <li>• Oční kontakt oslabený četností či kvalitou, či zcela chybějící (za předpokladu nepřítomnosti poruchy zraku)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Oslabená nebo chybějící schopnost sdílené pozornosti. Schopnost sdílené pozornosti se projevuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>Přesunem pohledu z osoby na předmět a zpět na osobu</li> <li>Schopností vyhledat distálně bod, na který je ukázáno (dívání se tam, kam druhá osoba ukazuje)</li> <li>Spontánní ukazování předmětů či ukazování na předměty za účelem sdílení zájmu</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nápady a představivost</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oslabená nebo chybějící schopnost zapojit se flexibilně do hry a spontánně ji rozvíjet (třebaže dítě může např. napodobovat a přehrávat scény z pohádek či televize)</li> <li>Komentuje situaci neadekvátně společenským konvencím a zvyklostem, obtíže s rozpoznáním a reakcí na autority</li> </ul>
<b>Neobvyklé nebo omezené zájmy a/nebo rigidní a opakující se chování</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Opakující se „stereotypní“ pohyby, jako je mávání rukama, houpání těla ve stoje, otáčení, mrskání prsty</li> <li>Hra má repetitivní či stereotypní charakter a je zaměřena spíše na předměty než na lidi</li> <li>Ulpívavé nebo neobvyklé zájmy</li> <li>Rigidní očekávání, že ostatní osoby budou důsledně dodržovat pravidla</li> <li>Přílišné trvání na dodržování vlastního programu</li> <li>Extrémní emoční reaktivita, která je vzhledem k okolnostem nepřiměřená</li> <li>Extenzivní preference známých rutinních postupů a věcí</li> <li>Nechuť ke změnám, která často vede k úzkosti nebo jiným formám stresu (včetně agrese)</li> <li>Hyper- nebo hypo-reaktivita na smyslové podněty, např. textury, zvuky, pachy</li> <li>Hyper- nebo hypo-reaktivita na chuť, vůni, strukturu nebo vzhled potravin nebo extrémní potravinové výstřelky</li> </ul>
<b>Další faktory, které mohou podporovat obavy z autismu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevyrovnaně rozvinutý profil dovedností (například nedostatečně rozvinuté sociální nebo motorické koordinační dovednosti, zatímco určité oblasti znalostí, čtení nebo slovní zásoba jsou vzhledem k chronologickému nebo mentálnímu věku zvýšeně rozvinuté)</li> <li>Sociální a emocionální vývoj je méně zralý než ostatní oblasti vývoje, přílišná důvěřivost (naivita), nedostatek „zdravého“ rozumu, menší samostatnost než u vrstevníků</li> </ul>

**Tabulka C3. Projevy a klinické znaky možné PAS in u dětí a dospívajících starších 11 let (nebo odpovídajícího mentálního věku)**

<b>Sociální interakce a vzájemné komunikační chování</b>
<b>Mluvená řeč</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mluvená řeč může být neobvyklá v několika ohledech: <ul style="list-style-type: none"> <li>Oslabená pragmatická složka řeči</li> <li>Monotónní intonace</li> <li>Repetitivní řeč, časté používání stereotypních (naučených) frází, v obsahu převažuje nadměrné množství informací o tématech vlastního zájmu</li> <li>Zahlcující mluvení „na“ druhé místo sdílení reciproké konverzace</li> <li>Reakce na ostatní mohou působit hrubě nebo nevhodně</li> </ul> </li> </ul>
<b>Interakce s ostatními</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Snížené nebo chybějící povědomí o osobním prostoru nebo výrazně zvýšený diskomfort při vstupu druhé osoby do vlastního osobního prostoru</li> <li>Dlouhodobé potíže ve vzájemné sociální komunikaci a interakci: málo blízkých přátel nebo vzájemných vztahů</li> <li>Snížené nebo chybějící chápání konceptu přátelství; může být přítomna touha mít přátele bez úspěchu při navazování přátelských vztahů</li> <li>Sociální izolace a zjevná obliba samoty</li> <li>Oslabené nebo chybějící sociálně adekvátní chování při vítání a loučení</li> <li>Nedostatečné povědomí a pochopení pro společensky očekávané chování</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problémy s prohráváním při hře, střídáním a chápáním „změny pravidel“</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Může se zdát, že se nezajímá o to, co zajímá ostatní dospívající v jeho věku</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedokáže přizpůsobit styl komunikace společenským situacím, například může být příliš formální nebo nevhodně familiární</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jemné potíže s pochopením záměrů druhých; může brát věci doslova a špatně chápat sarkasmus nebo metaforu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vytváří nevhodné komentáře vzhledem k společenským zvyklostem nebo společenské hierarchii</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neobvykle negativní reakce na požadavky druhých (vyhýbavé chování)</li> </ul>
<b>Oční kontakt, ukazování a další gesta</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedostatečně integrovaná gesta, mimika, orientace těla, oční kontakt (dívání se lidem do očí při mluvení) za předpokladu přiměřeného fungování zraku a mluvené řeči používané v sociální komunikaci</li> </ul>
<b>Představitost</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• V průběhu vývoje nedostatky ve flexibilitě sociální imaginativní hře a tvořivosti, ačkoli scény viděné ve vizuálních médiích (například v televizi) mohou být přehrávány</li> </ul>
<b>Neobvyklé nebo omezené zájmy a/nebo rigidní a opakující se chování</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opakující se „stereotypní“ pohyby, jako je mávání rukama, houpání těla ve stoje, otáčení, mrskání prsty</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preference vysoce specifických zájmů nebo koníčků</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Silné dodržování pravidel nebo extenzivní vyžadování spravedlnosti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repetitivní chování nebo rituály, které negativně ovlivňují každodenní činnosti dospívajícího</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadměrné emocionální rozrušení z něčeho, co se ostatním může zdát banální, například změna rutiny</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nechuť ke změnám, která může vést k úzkosti nebo jiným formám stresu včetně agrese</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadměrná nebo nedostatečná reaktivita na smyslové podněty, např. textury, zvuky, pachy</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadměrná reaktivita na chuť, vůni, strukturu nebo vzhled potravin a/nebo extrémní potravinové výstřelky</li> </ul>
<b>Další faktory, které mohou podporovat obavy z autismu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevyrovnaně rozvinutý profil dovedností (například nedostatečně rozvinuté sociální nebo motorické koordinační dovednosti, zatímco určité oblasti znalostí, čtení nebo slovní zásoba jsou vzhledem k chronologickému nebo mentálnímu věku zvýšeně rozvinuté)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sociální a emocionální vývoj méně zralý než ostatní oblasti vývoje, přílišná důvěřivost (naivita), nedostatek „zdravého“ rozumu, menší samostatnost než u vrstevníků</li> </ul>

## Příloha D

### Diferenciální diagnostika pro zdravotnické pracovníky (doplňující materiál ke kapitole „Diferenciální diagnostika“)

Skupina tvůrců zdrojového KDP vypracovala toto doporučení na podporu procesu rozlišování mezi alternativními diagnózami s podobnými rysy. U každé uvedené diagnózy jsou uvedeny charakteristické, klíčové prezentační znaky. V tabulce jsou rovněž uvedeny způsoby, kterými se jednotlivé stavy typicky liší od PAS. Zahrnuje klíčové klinické projevy a způsob hodnocení a vyšetření, která by měla být součástí celkového diagnostického vyšetření dítěte, a zdůrazňuje příslušné součásti nebo výsledky těchto hodnocení, které by měly přispět k procesu odlišení od alternativních diagnóz.

Upozorňujeme, že se jedná o diferenciálně diagnostická vodítka dle DSM-V založená na doporučených postupech WHO. V českém kontextu je třeba přihlížet k diagnostickým vodítkům dle všeobecně užívaného manuálu MKN-10.

#### Tabulka D1. Diferenciálně diagnostické rady pro zdravotnické pracovníky

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
<b>Další neurovývojové poruchy</b>			
<i>Specifická porucha řeči</i>			
<p>Specifická porucha řeči se projevuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Převážně narušeným expresivním užíváním jazyka a/nebo porozuměním jazyku.</li> <li>• Hra a představivost mohou být opožděné.</li> <li>• Může se vyskytnout přidružená porucha sociální komunikace.</li> <li>• Po předškolním období může být ovlivněna schopnost dítěte navázat a udržet přátelství s vrstevníky.</li> </ul>	<p>Děti se specifickou poruchou řeči obvykle vykazují:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozvinutou schopnost neverbální komunikace, která kompenzuje verbální deficit.</li> <li>• Kvalita hry a představivosti by měla být dostatečně rozvinutá.</li> <li>• Děti by měly být spolupracující a motivovatelné sociálními odměnami (úsměv, pochvala).</li> <li>• Reciproční sociální interakce a empatie by měla být dostatečně rozvinuta.</li> <li>• Zájem o přátelství s vrstevníky, alespoň v předškolním věku.</li> </ul> <p>Obvykle chybí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echolálie</li> <li>• Rigidní a repetitivní se chování</li> <li>• Motorické stereotypie a manýrismy</li> </ul>	<p>Vzor jazykového testování může být užitečný:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V případě specifické poruchy řeči: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Expresivní řeč může být narušena více než receptivní.</li> <li>○ Profil řečových schopností může často odhalit větší problémy s gramatickými strukturami než v jiných oblastech řeči.</li> </ul> </li> <li>• V oblasti autismu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Expresivní jazyk může být více rozvinutý než receptivní.</li> <li>○ Slovní zásoba jednoslovných podstatných jmen může být rozsáhlá, ale s oslabenými abstraktními pojmy.</li> <li>○ Struktura věty může být více rozvinuta než schopnost</li> </ul> </li> </ul>	<p>Autismus a poruchy řeči a jazyka mohou existovat současně.</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypo- či hyper-reaktivita na sensorické stimuly</li> <li>Přehnaně intenzivní zájmy</li> </ul>	<p>porozumění obsahu textu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Velmi užitečné může být také kognitivní vyšetření, které vede k sestavení profilu dovedností a nedostatků dítěte a rovnováhy mezi verbálními a neverbálními schopnostmi.</li> <li>Nerovnoměrný profil v různých subtestech kognitivního a řečového vývoje.</li> <li>Používání jazyka může být omezenější, než by odpovídalo jeho schopnostem, např. jednotlivá slova nebo minimální fráze pro potřeby, přestože je schopen sestavit větu, nebo nadměrné mluvení, které postrádá vzájemnost.</li> </ul>	
<i>Intelektové postižení/globální vývojové opoždění</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Opožděný rozvoj expresivní a receptivní složky řeči.</li> <li>Opožděný rozvoj herních dovedností nebo jejich absence.</li> <li>Oslabené dovednosti v oblasti sociálních interakcí a obtíže v navazování vztahů s vrstevníky.</li> </ul>	<p>Děti s těžkým mentálním postižením:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zpoždění se pravděpodobně projeví ve všech oblastech vývoje, přičemž je patrný více rovnoměrný vývojový profil při testování IQ.</li> <li>Od dítěte se očekává, že projevuje více sociálních záměrů a zájmu v souladu s vývojovou úrovní.</li> <li>Imitace dárku</li> </ul> <p>U autismu se může vyskytovat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relativně vysoký výkon v oblastech, které nejsou závislé na jazyce a sociálním porozumění.</li> <li>Výraznější porucha řeči / komunikace / hry / flexibility</li> </ul>	<p>Testy intelektových/kognitivních funkcí odliší obecně nízkou kognitivní úroveň od často nerovnoměrného profilu, který se vyskytuje u autismu.</p> <p>Testy handicapu v oblasti adaptability, např. Vineland nebo ABAS, nemusí rozlišovat, protože adaptační schopnosti jsou u autistů často mnohem více narušeny, než by se dalo předpokládat na základě IQ.</p>	<p>Intelektové postižení se může vyskytovat současně s autismem</p> <p>U dítěte s těžkým celkovým mentálním postižením je stále důležité diagnostikovat autismus, pokud je přítomen, protože to bude ovlivňovat výchovné a vzdělávací strategie.</p> <p>Diagnóza autismu je také důležitá při zvažování etiologických vyšetření a genetického poradenství.</p> <p>Pokud má dítě těžké mentální postižení, může se porucha sociální komunikace projevit až v pozdějším věku, než je obvyklé, protože souvisí s celkovou úrovní vývoje dítěte.</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Výraznější smyslová citlivost a atypické zájmy.</li> </ul> <p>U autismu se SLD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IQ profil může být poměrně rovnoměrně opožděný, ale dítě je spíše odtažené / uzavřené / sebepoškozující se / má ritualizované chování nebo vykazuje chování velmi náročné na péči.</li> </ul>		
<b>Vývojová koordinační porucha (VKP)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nemotornost / oslabená schopnost koordinace pohybů.</li> <li>Opožděné motorické milníky v anamnéze (mohou být přítomny i u poruch autistického spektra, ale ne u většiny).</li> <li>Nedostatek povědomí o osobním a cizím prostoru.</li> <li>V některých případech mohou být vztahy s vrstevníky narušené.</li> </ul>	<p>U dětí s VKP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hra je kvalitativně intaktní.</li> <li>Jazykový vývoj není typicky opožděný nebo narušený.</li> <li>Dobry komunikační záměr, dobře rozvinutá pragmatická složka řeči.</li> <li>Organizační obtíže a obtíže s motorickým plánováním jsou převažující oblastí obtíží.</li> </ul>	<p>Ergoterapeutické hodnocení: existuje řada standardizovaných nástrojů pro hodnocení VKP.</p> <p>Pozorování ve školním prostředí: motorické a sociální fungování na hřišti/třídě</p>	<p>VKP a autismus se mohou vyskytovat současně.</p> <p>U osob, u nichž byla diagnóza VKP stanovena včas kvůli opožděným motorickým milníkům, může být jejich sociální postižení rozpoznáno až mnohem později.</p>
<b>Duševní poruchy a poruchy chování</b>			
<b>Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Narušená koncentrace či tenacita pozornosti.</li> <li>Impulzivní chování.</li> <li>Zvýšená úroveň fyzické aktivity</li> <li>vměšování se do her jiných dětí a rozhovorů jiných dospělých a dětí.</li> <li>Oslabený pud sebezáchovy.</li> <li>Oslabené sociální dovednosti a problémy se vztahy v navazování vztahů s vrstevníky v minulosti.</li> </ul>	<p>U dětí s ADHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperaktivní chování dítěte je charakterizováno nervózním a neklidným chováním.</li> <li>Nepozornost a roztržitost jsou poměrně rozšířené a nevyskytují se pouze v situacích, kdy dítě nemá zájem nebo motivaci.</li> <li>Dítě rozumí pravidlům nebo společenským normám, například zvednutí ruky ve třídě, aby upoutalo pozornost učitele nebo odpovědělo na</li> </ul>	<p>Pečlivá vývojová anamnéza</p> <p>Pozorování a/nebo dobrý popis dítěte v různých prostředích, například doma a ve škole, včetně situací, které mohou vyvolat nesoustředěnost a neorganizované chování.</p> <p>Specifické hodnoticí škály pro ADHD</p>	<p>ADHD se běžně vyskytuje současně s autismem (viz kapitola 7 o souběžných stavech).</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<p>otázku, ale jedná impulzivně, takže může vykřiknout, protože je nadšené, že zná odpověď, nebo prostě proto, že ho napadla myšlenka, bez ohledu na to, zda je to v danou chvíli vhodné.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebezpečné chování je způsobeno impulzivitou, dítě nicméně chápe potenciální nebezpečí.</li> <li>• Dítě je schopno předvést sociální reciprocitu a vhodnou neverbální komunikaci.</li> <li>• Na podněty, na které jsou přecitlivělé, obvykle nereagují výrazně úzkostně.</li> </ul> <p>V oblasti autismu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dítě se obvykle může věnovat určitým předmětům nebo tématům po delší dobu, pokud je toto téma obzvláště zajímavé (ačkoli u ADHD je běžné soustředění na počítačové hry).</li> <li>• Dítě nerozumí společenským pravidlům a normám, ani proč by se jimi měli řídit; chování je velmi samoučelné.</li> <li>• Dítě nemusí rozumět běžnému nebezpečí, a tak jednají nebezpečným způsobem: to je odlišné od „jednání bez přemýšlení“, které se vyskytuje u dětí s ADHD.</li> </ul>		
<i>Psychóza</i>			
<p>Psychotická porucha se může projevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sociální stažení</li> <li>• Nedostatkem přátel</li> </ul> <p>Dospívající s poruchou autistického spektra mohou mít neobvyklé myšlenkové pochody</p>	<p>Děti/mladiství s psychotickou poruchou nebudou mít rané vývojové rysy, které se vyskytují u autismu, psychotické příznaky se obvykle objeví nejdříve v pozdním dětství/raném dospívání.</p>	<p>Pečlivý rozhovor a vyšetření duševního stavu s uvedením konkrétních příkladů umožní odlišit halucinace a bludy od neobvyklých představ a konkrétní interpretace otázek.</p>	<p>U dospívajících s autismem může dojít ke zhoršení sociálních funkcí podobně jako u psychotických poruch.</p> <p>Psychotické rysy se mohou u poruch autistického spektra vyskytovat jako součást</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
<p>a zájmy, které se navenek podobají psychotickým poruchám myšlení a řeči a bludům.</p> <p>Dospívající s poruchou autistického spektra si také pravděpodobně vyloží otázky, např. „Slyšíš hlasy, když nikdo není v místnosti?“, doslovně.</p> <p>Obě poruchy mohou vykazovat abnormální jazykové vlastnosti, včetně idiosynkratických slov.</p>			poruchy nálady.
<i>Porucha nálady</i>			
<p>Deprese se může projevovat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odtahité chování.</li> <li>• Snížený nebo velmi omezený slovní projev.</li> <li>• Nedostatek zájmu o činnosti typické pro daný vývojový věk.</li> </ul>	<p>U dětí s depresí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poruchy nálad obvykle mají epizodický průběh, kdy se dítě chová „normálněji“ (může projevovat sociální zájem o činnosti atd.), pokud není depresivní nebo silně úzkostné.</li> <li>• Změny sociálního fungování by měly časově souviset s dalšími depresivními příznaky.</li> <li>• Příznaky nemusí být všude přítomné: v některých prostředích mohou být méně zřejmé.</li> </ul>	<p>Důležitá je pečlivá anamnéza raného vývoje a vyšetření duševního stavu.</p> <p>Zjišťování výpovědí o chování a/nebo pozorování v různých prostředích a polostrukturované rozhovory s dítětem/dospívajícím a rodiči s cílem zjistit aktuální duševní stav a případné změny, ke kterým došlo.</p> <p>Hledejte události (ztráta, trauma, šikana), které mohou souviset se změnou chování a fungování.</p>	<p>Někdy je obtížné tyto poruchy rozlišit pouze na základě jejich chování; mohou se také vyskytovat současně (viz kapitola 7 o souběžných stavech).</p>
<i>Úzkostná porucha</i>			
<p>Úzkost může být spojena s:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opakované úzkostné chování (např. opakované kladení otázek nebo vyžadování ujištění).</li> </ul> <p>Sociální fobie se může projevovat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vyhýbání se sociálním kontaktům: anticipační úzkost.</li> </ul>	<p>U dětí s úzkostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opakované otázky apod. mají obvykle úzkostný charakter, např. „Neopustíš mě, mami?“.</li> <li>• Obvykle se však NEMUSÍ opakovat/stereotypizovat, aby se na otázky neodpovídalo úplně stejně.</li> </ul> <p>U dětí se sociální fobíí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Děti jsou obvykle méně úzkostné s lidmi, které znají.</li> </ul>		

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Úzkost se často objevuje v situacích veřejného vystupování, kdy si žáci myslí, že by mohli být posuzováni, například při hlasitém čtení ve třídě, při setkání s ostatními na večírku, při převlékání na tělocvik.</li> <li>V takových situacích se pak děti/dospívající zajímají a starají o názory ostatních.</li> <li>Charakteristickým rysem je úzkostný obsah ve srovnání s intenzitou (a kvalitou) opakovaného chování u dítěte s poruchou autistického spektra („V kolik hodin jsou zprávy v deset?“).</li> </ul>		
<i>Poruchy attachmentu (přichylnosti)</i>			
<p>Poruchy attachmentu jsou dvojího druhu:</p> <p>1. Disinhibovaná porucha attachmentu: Příliš přátelské, disinhibované a nevybíravě sociálně dotěrné chování - tj. žádné známky sociálně přiměřené váhavosti nebo počáteční ostýchavosti vůči cizím lidem.</p> <p>2. Reaktivní porucha attachmentu, emočně odtahované chování s minimálně vyjádřenými projevy vazby na rodiče/pečovatele, např. hledání útěchy nebo reakce na ni.</p> <p>Překrývající se chování s poruchou autistického spektra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abnormální chování při odloučení a opětovném setkání s rodičem/pečovatelem.</li> <li>Omezená reakce na trápení ostatních</li> </ul>	<p>U dětí s autismem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chování může postrádat normální hranice, ale je méně pravděpodobné, že je to za účelem získání pozornosti společnosti. Například: Dítě s autismem se může chovat k dospělému spíše jako k předmětu – vyleze na dospělého, aby dosáhlo na něco, co je za ním, než aby vylezlo na klín cizího dospělého, aby získalo pozornost.</li> <li>Sociální komunikační chování, jako je oční kontakt, je u autistů spíše méně přiléhavě regulováno než regulováno. <ul style="list-style-type: none"> <li>Vyhýbavá, citově odtahovaná vazba.</li> </ul> </li> <li>Děti mohou vykazovat chování, které naznačuje přiměřenou separační úzkost, ale chování při vítání a loučení</li> </ul>	<p>Vývojová a sociální anamnéza je zásadní.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnéza citového nebo fyzického zanedbávání.</li> <li>Fyzické důkazy o zneužívání/zanedbávání, které však nemusí být snadno dostupné.</li> <li>Důležitý je pečlivý odběr anamnézy a pozorování dítěte s rodiči. Informace od jiných odborníků, např. zdravotních asistentů, personálu mateřské školy, učitelů nebo sociálních pracovníků, jsou nezbytné.</li> </ul> <p>Klinický úsudek je často rozhodujícím faktorem při rozlišování mezi týraným dítětem a dítětem s autismem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U dětí s trvale „dobrou výchovou“ je porucha attachmentu nepravděpodobná.</li> </ul>	<p>Chování týraného dítěte a dítěte s poruchou attachmentu se překrývá.</p> <p>Ve všech případech zvažte, zda je nutná spolupráce se sociální péčí.</p> <p>Viz klinický doporučený postup NICE k rozpoznávání zanedbávání (<a href="http://guidance.nice.org.uk/CG89">http://guidance.nice.org.uk/CG89</a>).</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
<p>lidí. U dětí, které zažily deprivaci, se může projevat sebe-stimulační a sebe-uklidňující chování, které se opakuje a je stereotypní.</p>	<p>má neobvyklou kvalitu. U dětí s poruchami attachmentu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Projevují relativně normální fantazijní hru (pokud mají přístup k vývojově vhodným hračkám).</li> <li>• Obvykle neprojevují příliš intenzivní nebo neobvyklé zájmy.</li> <li>• Mohou udělat rychlý pokrok, když se dostanou do výchovnějššího prostředí, včetně mateřské školy, školy nebo náhradní výchovné péče.</li> </ul>		
<i>Porucha opozičního vzdoru (POV)</i>			
<p>Opoziční chování je u dětí s poruchou autistického spektra běžné. Děti s POV mohou mít narušené nebo omezené vztahy s vrstevníky. Děti s POV mohou projevovat omezenou empatii nebo zájem o druhé, včetně nedostatku výčitek svědomí.</p>	<p>U dětí s POV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Děti obvykle chápou, že jejich chování je nežádoucí, dokonce nepřijatelné, ale přesto v něm pokračují.</li> <li>• Toto chování je často záměrné.</li> <li>• Chování může mít pro dítě jasný přínos.</li> <li>• Pokud jsou děti motivovány ke změně svého chování, mohou tak učinit.</li> <li>• Děti by měly být schopny prokázat sociálně-komunikační porozumění/kompetence, aby si uvědomily dopad svého chování.</li> <li>• Děti s POV obvykle nevykazují stereotypní nebo repetitivní chování</li> </ul> <p>U dětí s autismem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Děti mohou mít malé nebo žádné povědomí o dopadu svého chování na ostatní – jejich hlavní pozornost se soustředí výhradně na chování/zájem, kterému se chtějí věnovat.</li> <li>• Pokud jsou děti upozorněni na to, že ublížili jiným lidem, jsou často</li> </ul>	<p>Hodnocení kvality komunikace a sociální interakce v situacích, kdy se dítě baví a nesnaží se vyhnout požadavkům.</p>	<p>Opoziční chování je někdy vývojově normální. POV může existovat současně s autismem jako samostatná porucha. Opoziční výbuchy chování u autismu jsou pravděpodobně způsobeny zálibou ve stejnosti, smyslovou citlivostí a úzkostí, u POV je takové chování pravděpodobně způsobeno pocitem zahlcení rozčilením a pocitem zmaření. Patologické vyhýbání se požadavkům bylo popsáno jako zvláštní podskupina autismu s pasivním časným nástupem, obsedantním chováním, které je často zaměřené na osoby s povrchními sociálními dovednostmi, u nichž je nejvýraznějším rysem odmítání vyhovět (nadměrné vyhýbání se požadavkům), a to i v případě událostí, které dítě baví. Toto opoziční chování lze také označit jako POV.</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	rozrušené.		
<i>Porucha chování (PCH)</i>			
Jedince s PCH lze popsat jako necitlivé/neemocionální a s omezenou empatií. Jedinci s autismem se mohou chovat asociálně, zejména pokud jsou naštvaní nebo mají pocit, že ostatní „porušili pravidla“.	U dětí s poruchou chování: <ul style="list-style-type: none"> <li>Děti prokazují „kompetence“ v některých oblastech svých sociálních vztahů.</li> <li>Nemají rané problémy se sociální komunikací.</li> <li>Jejich antisociální chování může vykazovat známky „teorie mysli“, mohou používat sofistikované strategie, aby se vyhnuli odhalení.</li> </ul> V oblasti autismu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dítě nechápe, jaký dopad má jeho chování na ostatní.</li> <li>Mohou být rozrušené, když se jim vysvětlí dopad.</li> </ul>	Pozorování v různých prostředích a rozhovory. Vývojová a sociální anamnéza je zásadní. Rozhovor s dítětem/mladistvým s cílem posoudit, jak chápe své chování a jaká je jeho motivace k asociálnímu chování.	Poruchy chování s necitlivými/neemocionálními rysy se mohou vyskytovat současně s autismem.
<i>Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)</i>			
Obsedantní, rituální a opakující se vzorce chování.	U dětí s OCD: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nástup příznaků bývá později než u poruch autistického spektra, obvykle po 4. roce věku.</li> <li>Chování může být pro dítě/dospívajícího spojeno s úzkostí.</li> <li>Rituály jsou méně pravděpodobně spojeny s obsedantním myšlením (dítě s autismem neprovádí rituál, aby se vyhnulo obsedantním myšlenkám nebo je kompenzovalo).</li> <li>Obsah obsesí a rituály jsou často spojeny s vyhýbáním se újmě a magickým myšlením (když to udělám, moje matka bude v bezpečí).</li> </ul>	Důležitá je raná vývojová a sociální anamnéza; děti s OCD mají obecně normální sociální komunikační vývoj. OCD se obvykle objevuje až v polovině dětství. Je nutné provést rozhovor s dítětem, aby bylo možné lépe popsat jeho chování.	OCD se může vyskytovat současně s autismem.

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<p>V oblasti autismu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nepravděpodobné, že by dítě bylo rozrušeno svými obsesemi nebo rituály (pokud nejsou narušeny).</li> <li>• Rutiny často souvisejí s nechtutí narušit určitý vzorec každodenní činnosti, např. způsob servírování jídla na talíři, trasa cesty do školy.</li> </ul>		
<b>Stavy, u nichž dochází k vývojovému regresu:</b>			
<i>Rettův syndrom</i>			
<p>Regres vývojových schopností před prvními narozeninami nebo kolem nich, spojený s nedostatkem řeči a ztrátou sociálního komunikačního chování. Stereotypní pohyby rukou a hyperventilace jsou běžné.</p>	<p>Postihuje hlavně dívky. Motorická regrese, ataxie, ztráta účelných pohybů rukou a oro-motorických schopností. Stagnace růstu hlavy Charakteristické pohyby rukou „mávání rukama“. Sociální zájem je relativní silnou stránkou (tj. v závislosti na úrovni kognitivní poruchy).</p>	<p>Specifický diagnostický genetický test, mutace MECP2, může ve většině případů potvrdit Rettův syndrom.</p>	<p>U osob s mírnějšími příznaky (tj. ty, které jsou pohyblivější) je větší pravděpodobnost souběžné diagnózy autismu. V lehčích případech se však diagnóza stále stanovuje stejným způsobem na základě motorického postižení, stereotypů rukou, regrese atd. (i když nemusí být přítomny všechny znaky) a MECP2.</p>
<i>Epileptická encefalopatie (EE)</i>			
<p>Věk začátku a místo elektrické aktivity jsou rozhodující pro typ regrese a výsledek epileptické encefalopatie (EE). U mladších dětí do 2 let se u EE vyskytuje rozsáhlá vývojová regrese s hyperaktivitou a sociálními poruchami. U epileptické encefalopatie Landauova-Kleffnerova syndromu (LKS) dochází spíše k regresi řeči než k regresi k autismu, obvykle u dětí starších 3 let, i když se může vyskytnout sociální stažení. Zjevné záchvaty nemusí být přítomny. Záchvaty charakteru zahledění či zárazu v činnosti (tzv. absence) mohou být mylně</p>	<p>U dětí s LKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Začátek obvykle mezi 2. a 7. rokem života, po období typického vývoje.</li> <li>• Nástup v průběhu několika dnů.</li> <li>• Ztráta dříve osvojených slov.</li> <li>• Ztráta porozumění řeči.</li> <li>• Příznaky mohou kolísat.</li> <li>• Neverbální komunikace je zachována.</li> <li>• Sluchová agnozie: neschopnost rozpoznat a interpretovat zvuky z okolí.</li> <li>• Společenský zájem a hra jsou obvykle zachovány.</li> <li>• Absence manýrismů, rigidního chování, smyslových abnormalit, zálib</li> </ul>	<p>Anamnéza vzniku a příznaků Přítomnost zjevné epilepsie EEG u EE vykazuje specifické nálezy, které se zhoršují ve spánku, např. lokalizované v LKS do perisylvijské oblasti.</p>	<p>Odlišení od autistické regrese nemusí být snadné a v případě obav z epilepsie se doporučuje odborné vyšetření. Viz „Epilepsie: diagnostika a léčba epilepsií u dospělých a dětí v primární a sekundární péči“, klinický doporučený postup NICE 20. K dispozici na: <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/CG20">www.nice.org.uk/guidance/CG20</a>.</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
považovány za nezáměr dítěte o jeho okolí.	a přílišné soustředěnosti na zájmy.		
<b>Ostatní podmínky</b>			
<i>Těžké zrakové postižení (nevidomí)</i>			
<p>Chování, které zahrnuje zrak, chybi: pohled do očí, postoje, výrazy obličeje, komunikační gesta.</p> <p>Normální fáze echolálie / opakování řeči druhých je u nevidomých dětí delší než u jejich vidících vrstevníků.</p> <p>Opožděný přechod od nespecifického blábolení ke smysluplnému používání názvů předmětů.</p> <p>Opožděný vývoj abstraktního jazyka.</p> <p>Opožděný vývoj předstírané hry a přetrvávání smyslové, průzkumné hry.</p> <p>Užší okruh zájmů ve srovnání se zrakově postiženými dětmi.</p> <p>Mohou se vyskytovat opakující se manýry.</p>	<p>U nevidomých dětí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Projevují přiměřenou sociální zvědavost.</li> <li>• Snaží se komunikovat,</li> <li>• Ukazují sociální reciprocitu.</li> <li>• Vývoj jazyka může být opožděný, ale v zásadě probíhá podobně jako u typicky se vyvíjejících dětí.</li> <li>• Snaha o sdílení informací a zkušeností.</li> <li>• Děti jsou schopny lépe zobecňovat své poznatky a využívat podněty z prostředí k rozšíření svých znalostí.</li> <li>• Projevují empatii</li> <li>• Obvyklá průzkumná hra s hračkami kromě opožděné předstírané hry.</li> <li>• Mohou se zajímat o nová témata ostatních.</li> <li>• Prokazují normální flexibilitu v životních událostech.</li> <li>• Různé opakující se manýry, např. nemáchání rukama, ale může se projevovat štoucháním do a kolébáním (blindismus).</li> </ul>	<p>Je zapotřebí kompetence v posuzování nevidomých / těžce slabozrakých dětí/dospívajících, protože klíčové znaky je třeba posuzovat ve srovnání s typicky se vyvíjejícími nevidomými dětmi.</p>	<p>Současný výskyt autismu a těžkého zrakového postižení (zejména pokud je způsobeno poruchou mozku, nikoli očí).</p> <p>Společné chování v oblasti pozornosti je závislé na zraku, takže větší význam mají jiné diagnostické znaky.</p>
<i>Těžké poškození sluchu</i>			
<p>Opožděný vývoj jazyka: Je ovlivněno používání jazyka i jeho porozumění.</p> <p>Sociální izolace a rozpaky způsobené tím, že dítě nevnímá obvyklé nuance sociální komunikace.</p>	<p>U periferní nedoslýchavosti se obvykle nevyskytují následující poruchy sluchu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neverbální komunikace</li> <li>• Vzájemná komunikace</li> <li>• Hra a představivost</li> <li>• Sociální zájem a zahájení interakce s vrstevníky</li> </ul>	<p>Formální a pečlivé vyšetření sluchu je nezbytné – s ohledem na to, že děti s jasným sluchovým postižením jsou velmi zrakově vnímavé.</p>	<p>Autismus se může vyskytovat současně s poruchou sluchu.</p>

Hlavní příznaky, které se mohou překrývat s PAS	Hlavní znaky pro odlišení od PAS	Posouzení nebo vyšetření k rozlišení od PAS	Zvláštní poznámky / diagnostická úskalí
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rigidní opakující se chování, stereotypní chování, abnormální reakce na ostatní smysly a přílišné soustředění na intenzivní zájmy.</li> </ul>		
<i>Selektivní mutismus</i>			
Nedostatek řeči, zejména ve společnosti. Může se vyskytnout opoždění/porucha řeči. Častá je úzkost, která vede ke kontrolnímu chování.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historie přiměřené kvality komunikace a sociální interakce za určitých okolností, obvykle doma, kde dítě obvykle mluví.</li> <li>Normální neverbální komunikace.</li> <li>Dobrá představivost při hře.</li> <li>Úzkost může vést ke kontrolnímu chování, ale ne k rigidnímu a opakujícímu se chování nebo rutinám.</li> <li>Absence stereotypních manýrů, abnormálních smyslových reakcí nebo příliš intenzivních zájmů.</li> </ul>	Pozorování v různých prostředích.	Zvažte hodnocení jazyka. Autismus a selektivní mutismus se mohou vyskytovat souběžně.

ABAS: adaptivní hodnocení chování; ADHD: porucha pozornosti s hyperaktivitou; PAS: poruchy autistického spektra; PCH: porucha chování; VKP: vývojová koordinační porucha; MP: mentální postižení; IQ: inteligenční kvocient; LKS: MECP2: methyl CpG binding protein 2 (Rettův syndrom); POV: porucha opozičního vzdroru. Pvp: patologické vyhýbání se požadavkům; Tělesná výchova: tělesná výchova; Sjp: specifická jazyková porucha.

## Příloha E

### Tabulky důkazů

#### Tabulky důkazů pro doporučení o diagnostice

##### Příloha E1

Kapitola 1 – Regionální doporučený postup pro včasný záchyt a diagnostiku při podezření na PAS neodkazuje na tabulky důkazů.

##### Příloha E2

Klinická otázka 1: Jaké projevy a klinické znaky by měly odborníka přivést ke zvážení přítomnosti PAS? Kdy by mělo být dítě nebo dospívající odeslán k diagnostice?

**Tabulka E2.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Přesnost projevů a klinických znaků pro predikci PAS**

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number		Diagnostic accuracy	
							ASD	Controls	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
<b>Pre-school children (0–5 years)</b>										
Failure to perform protodeclarative pointing, gaze monitoring and pretend play <sup>46</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	10	23	100 (100, 100)	100 (100, 100)
Failure to perform protodeclarative pointing or protodeclarative pointing and pretend play <sup>46</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	10	23	100 (100, 100)	70 (51, 88)
No pretend play <sup>47</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	10	19	90 (71, 100)	63 (41, 85)
No functional play <sup>47</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	10	19	40 (10, 70)	84 (68, 100)
No facial concern in response to others distress <sup>47</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	10	19	100 (100, 100)	68 (48, 89)
No attention to distress <sup>42</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	72	39	21 (11, 30)	100 (100, 100)
Atypical use of object <sup>41</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	9	47	78 (51, 100)	77 (64, 88)
Lack of orienting to name <sup>44,45</sup>	2	Con obs	Some	NA	None	Very low	25	76	64 (43, 82)	88 (79, 94)

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
							Number		Diagnostic accuracy	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	ASD	Controls	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
<b>Primary school children (6–11 years)</b>										
No social play <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	90 (77, 100)	100 (100, 100)
Social isolation <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	80 (62, 98)	100 (100, 100)
No respect for personal boundaries <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	50 (28, 72)	100 (100, 100)
Socially inappropriate behaviour <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	40 (19, 61)	100 (100, 100)
Unable to follow rules of a game <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	100 (100, 100)	41 (25, 46)
Doesn't respond to winning/losing a game <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	100 (100, 100)	46 (30, 62)
Doesn't initiate communication with peers <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	80 (62, 98)	100 (100, 100)
Doesn't sustain conversation with peers <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	100 (100, 100)	100 (100, 100)
Gross motor inco-ordination <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	65 (44, 86)	100 (100, 100)
No functional use of playground equipment <sup>43</sup>	1	Con obs	Serious	NA	None	Very low	20	37	50 (28, 72)	68 (52, 83)

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
							Number		Diagnostic accuracy	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	ASD	Controls	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
<b>Secondary school children (12–19 years)</b>										
No studies identified for this age-group										
<b>Mixed age groups (primary and secondary school children)</b>										
Repetitive talk about 1 topic <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	83 (71, 94)	86 (71, 100)
Difficulty trying new activities <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	78 (65, 90)	95 (86, 100)
Abnormally obsessional interest <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	70 (56, 84)	100 (100, 100)
Watches same video constantly <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	65 (50, 80)	86 (71, 100)
Insistence on certain routines / rituals <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	53 (37, 68)	95 (86, 100)
Lining objects in rows / patterns <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	50 (35, 56)	90 (78, 100)
Spinning / banging / twiddling <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	48 (32, 63)	95 (86, 100)
Pacing / stereotyped walking <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	60 (45, 75)	100 (100, 100)
Compulsion (contamination / order) <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	50 (35, 66)	86 (71, 100)

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number		Diagnostic accuracy	
							ASD	Controls	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Hand / finger mannerisms <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	48 (32, 63)	95 (86, 100)
Vocal / motor tics <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	45 (30, 60)	95 (86, 100)
Sucking objects (eg shirts, pencils) <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	48 (32, 63)	81 (64, 98)
Rocking/ spinning <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	45 (30, 60)	100 (100, 100)
Self-injurious behaviour <sup>40</sup>	1	Con obs	Some	NA	None	Very low	40	21	42 (27, 58)	95 (86, 100)
<b>Intellectual disability</b>										
No studies identified for this group										

CI: interval spolehlivosti; Con obs: kontrolovaná observační studie; NA: „Not applicable“

### Příloha E3

Klinická otázka 2: Jaké nástroje pro stanovení rizika PAS jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky u dítěte/dospívajícího, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS?

**Tabulka E3.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Prediktivní přesnost nástrojů pro identifikaci zvýšené pravděpodobnosti PAS**

Diagnostic tool (score)	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number of participants		Diagnostic accuracy	
							ASD	Non-ASD	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
<b>All studies</b>										
SCQ ( $\geq 15$ ) <sup>66,68,69,73,74</sup>	5	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	590	365	71 (67, 75)	62 (57, 67)
M-CHAT ( $\geq 2$ of 6) <sup>68,74</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	95	43	74 (64, 82)	42 (27, 68)
ABC-Teacher ( $\geq 67$ ) <sup>71,72</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	11	103	46 (17, 77)	96 (90, 99)
ASSQ (Teacher, $\geq 22$ ) <sup>70</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	21	88	71 (52, 91)	91 (85, 97)
ASSQ (Parent, $\geq 19$ ) <sup>70</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	21	88	62 (41, 83)	90 (83, 96)
DBC-ES (cut-off: 11) <sup>67</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	142	65	83 (77, 89)	48 (35, 60)
<b>Pre-school children (5 years and under)</b>										
SCQ (cut-off: 15) <sup>68,73,74</sup>	3	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	232	127	69 (63, 75)	61 (52, 69)
M-CHAT ( $\geq 2$ of 6) <sup>68,74</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	117	74 (64, 82)	57 (41, 72)
ASSQ	No study met the inclusion criteria for this review									
DBC-ES (cut-off: 11) <sup>67</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	142	65	83 (77, 89)	48 (36, 60)
<b>Primary school children (6–11 years)</b>										
SCQ (cut-off: 15) <sup>69,73</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	200	166	69 (62, 75)	62 (54, 70)
M-CHAT	No study met the inclusion criteria for this review									

Diagnostic tool (score)	Quality assessment						Summary of findings			
							Number of participants		Diagnostic accuracy	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	ASD	Non-ASD	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
ASSQ	No study met the inclusion criteria for this review									
DBC-ES	No study met the inclusion criteria for this review									
<b>Secondary school children (12 years and over)</b>										
SCQ (cut-off: 15)	No study met the inclusion criteria for this review									
M-CHAT	No study met the inclusion criteria for this review									
ASSQ	No study met the inclusion criteria for this review									
DBC-ES	No study met the inclusion criteria for this review									
<b>Children with intellectual disability</b>										
SCQ (cut-off: 15) <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	205	52	80 (75, 86)	69 (57, 82)
M-CHAT	No study met the inclusion criteria for this review									
ASSQ	No study met the inclusion criteria for this review									
DBC-ES	No study met the inclusion criteria for this review									

SCQ: „Social Communication Questionnaire“; M-CHAT: „Modified Checklist for Autism in Toddlers“; ABC: „Autism Behavior Checklist“; ASSQ: „Autism Spectrum Screening Questionnaire“; DBC-ES: „Developmental Behaviour Checklist – Early Screen“  
CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: kontrolovaná observační studie

**Klinická otázka 3: Jaké informace o dítěti, u něhož je na základě symptomů podezření na PAS, a o jeho rodině zvyšují pravděpodobnost výskytu PAS a jsou užitečné posuzování potřeby diagnostiky?**

a) Rizikové faktory

**Tabulka E3.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Adjustované relativní riziko (RR) nebo poměr šancí (OR) pro rizikové faktory autismu**

Factors	Quality assessment						Summary of findings			
							Number of participants		Adjusted OR/RR (95%CI)	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	ASD	Non-ASD		
<b>Familial or parental factors</b>										
Maternal age over 40 years <sup>88</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	12,159	4,935,776	Adj OR 1.51 (1.35, 1.70)	
Mother's race (black) <sup>84,90</sup>	2	Con obs	None	Not used	None	Low	4957	3,498,470	Adj OR 1.66 (1.48, 1.85)	
Paternal age over 40 years <sup>88</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	12,159	4,935,776	Adj OR 1.36 (1.26, 1.47)	
<b>Perinatal or neonatal factors</b>										
Birthweight under 2500 g <sup>77,80</sup>	2	Con obs	None	Not used	None	Low	655	90,358	Adj OR 2.15 (1.47, 3.15)	
Prematurity (under 37 weeks) <sup>77</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	182	85,628	Adj OR 2.3 (1.5, 3.7)	
Admission to neonatal intensive care unit <sup>80</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	461	461	Adj OR 1.8 (1.3, 2.7)	
Male gender <sup>77,84,90</sup>	3	Con obs	None	Not used	None	Low	5439	3,584,098	Adj OR 4.28 (4.02, 4.57)	
Serum bilirubin test undertaken <sup>81</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	461	461	Adj OR 3.7 (1.3, 10.5)	
Hypertonic/hyper-reflexive/jittery <sup>81</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	461	461	Adj OR 6.7 (1.5, 29.7)	
<b>Pregnancy-related factors</b>										
No studies found for this analysis										
<b>Environmental factors</b>										
No studies found for this analysis										

Con obs: kontrolované observační studie; NA: „Not Applicable“; Adj: adjustované; OR: poměr šancí; RR: relativní riziko  
**Tabulka E3.3. GRADE tabulka shrnutí důkazů : Adjustované relativní riziko (RR) nebo poměr šancí (OR) pro rizikové faktory PAS**

Factors	Quality assessment						Summary of findings		
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number of participants		Adjusted OR/RR (95% CI)
							ASD	Non-ASD	
<b>Familiar or parental factors</b>									
Sibling history of autism <sup>79</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	818	942,836	Adj RR 22.27 (13.09, 37.90)
Sibling history of ASD <sup>79</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	818	942,836	Adj RR 13.40 (6.93, 25.92)
Parental history of schizophrenia-like psychosis <sup>78</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	698	17,450	Adj RR 3.44 (1.48, 7.95)
Parental affective disorder <sup>78</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	698	17,450	Adj RR 2.91 (1.65, 5.14)
Parental history of other mental and behavioural disorder diagnosis <sup>78</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	698	17,450	Adj RR 2.85 (2.20, 3.69)
Paternal age 40–49 years <sup>89</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	110	132,161	Adj OR 5.75 (2.65, 12.46) <sup>a</sup>
Paternal age 31–35 years <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 1.7 (1.3, 2.1) <sup>b</sup>
Paternal age 36–40 years <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 1.8 (1.4, 2.4) <sup>b</sup>
Paternal age 41–50 years <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 1.9 (1.4, 2.5) <sup>b</sup>
Paternal age 50 years or older <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 2.7 (1.5, 4.8) <sup>b</sup>

Factors	Quality assessment						Summary of findings		
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number of participants		Adjusted OR/RR (95% CI)
							ASD	Non-ASD	
Maternal history of neurotic/personality disorders <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 1.7 (1.3, 2.2)
Parental mental and behavioural disorder diagnosis <sup>82</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1227	30,693	Adj OR 1.7 (1.5, 2.0)
<b>Perinatal or neonatal factors</b>									
Multiple birth defects <sup>75,92</sup>	2	Con obs	None	Not used	None	Low	882	2548	Adj OR 2.73 (1.37, 5.42)
Prematurity (under 28 weeks) <sup>87</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1251	253,347	Adj OR 2.5 (1.6, 3.9)
Prematurity (under 35 weeks) <sup>78</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	595	14,875	Adj OR 2.45 (1.55, 3.86)
Any birth defects <sup>75,92</sup>	2	Con obs	None	Not used	None	Low	882	6380	Adj OR 1.7 (1.31, 52.20)
Male gender <sup>87</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	1251	253,347	Adj OR 4.2 (3.7, 4.9)
<b>Pregnancy-related factors</b>									
Threatened abortion at before 20 weeks <sup>76</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	465	1313	Adj OR 2.09 (1.32, 3.32)
Elective caesarean <sup>76</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	465	1313	Adj OR 1.83 (1.32, 2.54)

Factors	Quality assessment						Summary of findings		
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number of participants		Adjusted OR/RR (95% CI)
							ASD	Non-ASD	
<b>Environmental factors</b>									
Residing in capital city <sup>79</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	818	942836	Adj RR 2.05 (1.67, 2.51)
Residing in capital city suburb <sup>79</sup>	1	Con obs	None	NA	None	Low	818	942836	Adj RR 1.67 (1.35, 2.06)

<sup>a</sup> referenční skupina 15-29 let

<sup>b</sup> referenční skupina 25 let nebo mladší

Con obs: kontrolovaná observační studie; NA: „Not applicable“; Adj: adjustované; OR: poměr šancí; RR: relativní riziko

#### b) Poruchy spojené se zvýšeným rizikem PAS

**Tabulka E3.4. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Poruchy spojené se zvýšenou prevalencí autismu**

Coexisting conditions	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Autism	Non-autism	Prevalence (range, %)	Unadj RR (range)
Intellectual disability <sup>60,95</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	161	1076	10.9–27.9	31.3–99.1
Fragile X <sup>103</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4	13	24	79
Tuberous sclerosis <sup>96</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	7	7	50	256
Neonatal encephalopathy / epileptic encephalopathy / infantile spasms	No studies were identified for this disease.									
Cerebral palsy	No studies were identified for this disease.									
Down's syndrome	No studies were identified for this disease.									
Muscular dystrophy <sup>105</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	2	22	8	23
Neurofibromatosis	No studies were identified for this disease.									
Fetal alcohol syndrome	No studies were identified for this disease.									

Uncon obs: nekontrolovaná observační studie; RR: relativní riziko, Unadj: neadjustované

**Tabulka E3.5. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Poruchy spojené se zvýšenou prevalencí PAS**

Coexisting conditions	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	ASD	Non-ASDs	Prevalence (range, %)	Unadj RR (range)
Intellectual disability <sup>58,61,64,65</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	341	2208	8–17	7–17
Fragile X <sup>48-50,101</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	95	129	30–60	37–130
Tuberous sclerosis <sup>52,53,59,97</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	72	66	36–79	48–322
Neonatal encephalopathy / epileptic encephalopathy / infantile spasms <sup>54-56,93</sup>	2	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Low	25	346	4–14	4–14
Cerebral palsy <sup>60</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	19	107	15–15	15–15
Down's syndrome <sup>51,62,98,99,102</sup>	5	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	91	829	6–15	5–15
Muscular dystrophy <sup>63,100,104</sup>	3	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	38	528	3–37	3–50
Neurofibromatosis <sup>57</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	71	4–4	4–4
Fetal alcohol syndrome <sup>94</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	6	617	1–1	1–1

Uncon obs: nekontrolovaná observační studie; RR: relativní riziko; Unadj: neadjustované

**Klinická otázka 4: Jaké informace z jiných zdrojů o dítěti, u něhož je na základně symptomů podezření na PAS, jsou užitečné při posuzování potřeby diagnostiky? (Např. informace o tom, jak dítě funguje v různých prostředích, jako je škola a domov; zprávy o sociální péči a informace z dalších zařízení.)**

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

## Příloha E4

Klinická otázka 5: Jaké by měly být části diagnostického procesu? Kdy by měly být provedeny, u kterých podskupin a v jakém pořadí? Jak by měly být informace integrovány ke stanovení diagnózy?

a) Jaká je přesnost diagnostických nástrojů specifických pro PAS?

**Tabulka E4.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Přesnost diagnostických nástrojů při diagnostice autismu ve srovnání s kritérii MKN-10 nebo DSM-IV-TR**

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
							Number		Diagnostic accuracy	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Cases	Controls	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
<b>All studies</b>										
ADI/ADI-R <sup>48,73,106-113</sup>	10	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	716	871	84 (81, 86)	67 (64, 71)
3di	No study met the inclusion criteria for this review									
GARS	No study met the inclusion criteria for this review									
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>48,73,106,107,109-113</sup>	9	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	716	871	91 (89, 94)	75 (72, 80)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	85 (81, 89)	87 (83, 91)
<b>Subgroup analysis – children with intellectual disability</b>										
ADI/ADI-R <sup>107</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	120	89	77 (68, 84)	70 (59, 79)
3di	No study met the inclusion criteria for this review									
GARS	No study met the inclusion criteria for this review									
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
							Number		Diagnostic accuracy	
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Cases	Controls	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>107</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	120	89	85 (77, 91)	89 (80, 95)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	85 (81, 89)	87 (83, 91)
<b>Subgroup analysis – pre-school children (5 years or under)</b>										
ADI/ADI-R <sup>107-109,112,113</sup>	5	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Low	290	308	80 (75, 84)	77 (72, 82)
3di	No study met the inclusion criteria for this review									
GARS	No study met the inclusion criteria for this review									
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>107,109,112,113</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Low	290	308	89 (84, 93)	76 (70, 82)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	85 (81, 89)	87 (83, 91)
<b>Subgroup analysis – primary school children (6–11 years)</b>										
No study met the inclusion criteria for this review										
<b>Subgroup analysis – secondary school children (12 years or over)</b>										
No study met the inclusion criteria for this review										

ADI: „Autism Diagnostic Interview“; ADI-R: „Autism Diagnostic Interview – Revised“; 3di: „Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview“; GARS: „Gilliam Autism Rating Scale“; DAWBA: „Development and Well-Being Assessment“; PIA: „Parent Interview for Autism“; DISCO: „Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders“; ADOS: „Autism Diagnostic Observation Schedule“

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

**Tabulka E4.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Přesnost diagnostických nástrojů při diagnostice PAS ve srovnání s kritérii MKN-10 nebo DSM-IV-TR**

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number		Diagnostic accuracy	
							Cases	Controls	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
<b>All studies</b>										
ADI/ADI-R 46,73,106,107,109-113	9	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1009	471	78 (77, 82)	71 (66, 75)
3di <sup>114</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	27	33	100 (100, 100)	94 (86, 100)
GARS <sup>110</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	56	19	39 (27, 52)	Not calculable
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>46,73,106,107,109-113</sup>	9	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1009	471	87 (85, 89)	73 (69, 76)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	83 (79, 87)	86 (81, 92)
<b>Subgroup analysis – children with intellectual disability</b>										
ADI/ADI-R <sup>107</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	66	73 (65, 80)	77 (65, 87)
3di	No study met the inclusion criteria for this review									
GARS	No study met the inclusion criteria for this review									
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									

Diagnostic tool	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number		Diagnostic accuracy	
							Cases	Controls	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>107</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	66	76 (68, 83)	94 (85, 98)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	83 (79, 87)	86 (81, 92)
<b>Subgroup analysis – pre-school children (5 years or under)</b>										
ADI/ADI-R <sup>107,109,112,113</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	382	186	70 (65, 74)	77 (71, 83)
3di	No study met the inclusion criteria for this review									
GARS	No study met the inclusion criteria for this review									
DAWBA	No study met the inclusion criteria for this review									
PIA	No study met the inclusion criteria for this review									
DISCO	No study met the inclusion criteria for this review									
ADOS <sup>107,109,112,113</sup>	4	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	382	186	84 (79, 87)	77 (71, 82)
ADI/ADI-R + ADOS <sup>73</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	274	297	83 (79, 87)	86 (81, 92)
<b>Subgroup analysis – primary school children (6–11 years)</b>										
No study met the inclusion criteria for this review										
<b>Subgroup analysis – secondary school children (12 years or over)</b>										
No study met the inclusion criteria for this review										

ADI: „Autism Diagnostic Interview“; ADI-R: „Autism Diagnostic Interview – Revised“; 3di: „Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview“; GARS: „Gilliam Autism Rating Scale“; DAWBA: „Development and Well-Being Assessment“; PIA: „Parent Interview for Autism“; DISCO: „Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders“; ADOS: „Autism Diagnostic Observation Schedule“

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

b) Jaká je shoda mezi diagnostickými nástroji při stanovení diagnózy PAS?

Důkazy porovnávající shodu mezi nástroji nebyly hodnoceny z důvodu nízké kvality studií.

c) Jaké další hodnotící nástroje pomáhají při interpretaci diagnostických nástrojů specifických pro autismus a hodnotících škál?

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

d) Je diagnostické vyšetření přesnější a spolehlivější, pokud je provedeno panelem kliniků, nebo jediným lékařem?

**Tabulka E4.3. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Shoda mezi jediným lékařem a panelem kliniků při stanovení diagnózy PAS, autismu nebo poruchy jiné než porucha autistického spektra podle kritérií DSM-IV-TR**

Diagnosis	Quality assessment						Summary of findings		
	Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Agreement Number	Age (months)	Kappa (%)
ASD <sup>115</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	29–482	55%
Autism <sup>115</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	29–482	56%
Non-ASD <sup>115</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	143	29–482	81%

Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

e) Jaká je neměnnost diagnózy PAS dle kritérií MKN-10 a DSM-IV-TR v čase?

**Tabulka E4.4. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Neměnnost diagnostických kritérií v čase (podle věku při první diagnostice)**

Diagnostic criteria	Quality assessment						Summary of findings			
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Diagnosis at Time 2			
Stability if diagnosed at 24 months or under										
<i>Autism</i>										
DSM-IV-TR 121;126	2 (64)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	35.9 ± 3.8 to 46.9 ± 7.7	80.8 (64.1, 93.1)	19.2 (6.9, 35.9)	0
ICD-10 <sup>116;119</sup>	2 (35)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	42–85.4 ± 8.5	83.9 (70.5, 93.8)	13.4 (4.5, 26.0)	3.8
<i>Other ASD</i>										
DSM-IV-TR 121;126	2 (24)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	35.9 ± 3.8 to 46.9 ± 7.7	12.6 (1.8, 31.0)	87.4 (69.0, 98.2)	0
ICD-10 <sup>119</sup>	1 (3)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	42	33.3	66.7	0
<i>Non-spectrum</i>										
DSM-IV-TR 121;126	2 (32)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	35.9 ± 3.8 to 46.9 ± 7.7	3.6	12.5 (1.7, 31.0)	85.8 (72.3, 95.3)

Diagnostic criteria	Quality assessment						Summary of findings				
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Diagnosis at Time 2				
							Age (months)	Autism % (95% CI)	ASD % (95% CI)	Non-ASD % (95% CI)	
ICD-10 <sup>119</sup>	1(34)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	42	0	26.7	73.5	
<b>Stability if diagnosed at 25–36 months</b>											
<i>Autism</i>											
DSM-IV-TR 109,116,117,122,123,125	6(260)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	45 ± 6.4 to 112.8 ± 15.6	75.1 (62.4, 85.9)	16.7 (10.2, 24.6)	10.1 (3.1, 20.6)	
ICD-10 <sup>106,120</sup>	2 (32)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	45.8 ± 5.3 to 53	85.4 (71.8, 95.1)	11.4 (3.1, 24.1)	6.3	
<i>Other ASD</i>											
DSM-IV-TR 109,116,117,122,123,125	6(100)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	45 ± 6.4 to 112.8 ± 15.6	31.2 (13.0, 53.1)	34.7 (26.0, 44.0)	32.5 (15.9, 51.9)	
DSM-IV-TR <sup>124a</sup>	1 (73)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	53.7 ± 7.9	82.2		17.8	
ICD-10 <sup>106,120</sup>	1 (3)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	45.8 ± 5.3 to 53	67	33	0	
<i>Non-spectrum</i>											
DSM-IV-TR 109,116,117,125	4 (142)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	53 ± 8 to 112.8 ± 15.6	0	10.5 (0.1, 35.1)	92.8 (77.4, 99.8)	

Diagnostic criteria	Quality assessment						Summary of findings				
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Diagnosis at Time 2				
							Age (months)	Autism % (95% CI)	ASD % (95% CI)	Non-ASD % (95% CI)	
DSM-IV-TR <sup>124a</sup>	1 (17)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	53.7 ± 7.9	0		100	
ICD-10 <sup>106,120</sup>	2 (15)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	45.8 ± 5.3 to 53	14.3	0	83.7 (63.1, 96.9)	
<b>Stability if diagnosed at 37–48 months</b>											
<i>Autism</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											
<i>Other ASD</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											
<i>Non-spectrum</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											
<b>Stability if diagnosed at 49–60 months</b>											
<i>Autism</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											
<i>Other ASD</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											
<i>Non-spectrum</i>											
No studies met the inclusion criteria for this analysis											

\*Tato studie kombinovala autismus a PAS do jedné kategorie  
CI: interval spolehlivosti, Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

## Klinická otázka 6: Jak by měly být výsledky diagnostického vyšetření sděleny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatelům?

**Tabulka E4.5. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Příklady dobré a špatné praxe při sdělování diagnózy PAS**

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Good practice</b>							
A multidisciplinary team who listened to parents' views <sup>129</sup>	1	Uncon obs*	Not used	Not used	Not used	Very low	'Diagnosis for my son was made by a senior Clinical Medical Officer, a Behavioural psychologist and a Speech and Language Therapist when he was four and half years old. (It) involved a day-long series of tests and detailed information from myself and my husband. We were invited to a 'feedback' with the above people present and were asked what we thought was wrong with our son and then we were told he had autism. We were glad that P. had a diagnosis'
Providing family with a clear and quick diagnosis result <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'Why couldn't someone have spotted his autism earlier?... We look forward to the future in a much more positive and reassuring way because of the diagnosis. Life is much more relaxed and obviously understandable.'
<b>Poor practice</b>							
Professionals' reluctance to give a diagnosis <sup>134</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'Whenever I have asked anyone for a definite diagnosis I have been told it is wrong to label children and a diagnosis isn't important. No one has used the word autism unless I force the issue – then they look shifty!'
Told there is "nothing wrong" with a child <sup>130</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'At the beginning we thought perhaps it's Fragile X gene. This doctor did not know what I was doing, he said it was me who had the problem. We were told that she would never speak. They kept saying to me: perhaps she is probably deaf. I said that she was not because she could hear everything, she was not deaf because she had speech. You were called a liar. We went to the doctor time and time again, and they said no, there is nothing wrong with the child. The GP wrote in the medical records: her mother is neurotic, because he thought, she is off the wall this woman.'

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Delay in diagnosis <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'The whole process is far too slow and seems to depend on the parents' persistence in pushing for a diagnosis. Months seem to go by waiting for appointment after appointment. This really prolongs the agony of what is, inevitably in any case, a painful process.'
Professionals' reluctance to give a diagnosis of ASD <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'I was fed up with professional pussyfooting around, afraid to say the dreaded word 'autism'. It seems that the very word autistic is taboo.'
Inadequate explanation as to how a diagnosis was reached <sup>128</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'when I got an assessment of him (my son) from them (the professionals), really I just took it with a pinch of salt, I didn't take it very seriously because I thought the people that are writing about him (...) they didn't get to see the real Brian, I knew that they were seeing just the surface.'
Inadequate response to queries during assessment <sup>128</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'You just didn't get any feedback (...) that was frustrating to me, because it was like, why the bloody hell can't you tell me what's going on here? [laughs] this is my child that I'm bringing to you.'
Did not involve parents in the decision-making process <sup>128</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'They (professionals) know all the facts and all the details and they perhaps decide right we'll give you that fact, just one fact and perhaps not necessarily give you all the options to weigh up, I don't know, perhaps it's better [laughs] it's very complicated.'

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Giving people an impression that professionals have power and control over the parents <sup>128</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>If I had said anything, as I felt I should have done at the time but didn't have the bottle to do it, I was thinking if I say anything, will that make them horrible to Adam? Will that make them against him? Will that affect a report on him? So you don't.</i>
No prior warning of ASD before the disclosure of ASD <sup>133</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>More time and information should be given to parents at diagnosis. I was informed of the diagnosis and told I would be seen by the family services worker in a month. That was it. Not explanation. No hope. It was obvious that they knew what diagnosis they were likely to make prior to the play session but I had no prior warning. No one had the decency to tell me what might be wrong. At that point I needed to believe there was a future and I was appalled at the way I was treated. I should have had counselling there and then and lots of information given to me.</i>
Lack of information about the condition when conveying the diagnosis <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I don't feel I came away knowing anything about autism'</i>
Inappropriate manner when conveying the diagnosis <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'The manner in which the diagnosis was given to us would have been, I suppose, in one sense, quite cold and calculating, it sort of accounted this is the problem, that's it, goodbye'</i>
Delay in diagnosis <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'All you get is delay, after delay, after delay'</i>

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Parents' expectations – how should diagnosis be communicated</b>							
Reassure parents that there are things they can do <sup>133</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I believe that when parents are told during diagnostic assessment that their child is autistic, they should be reassured that there are things they can do, e.g., Lovaas, PECS, change of diet, to make a huge difference. Obviously don't mislead them to think these things are a cure, but don't lead them to believe that the future is bleak, and doom and gloom, as I was.'</i>
Offer more than just the diagnosis <sup>131</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'The people that we went to, I think are very good at diagnosing, but I don't think that they really thought about the outcomes. They were thinking about the diagnosis right now and what this child had. ... [They] mentioned absolutely nothing about what we could look for down the road with him and I don't even think that was on their minds at that point.'</i>
Open-mindedness <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'a general openness all round'</i>
Provide written reports, especially of assessment <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Involve parents in discussion after the assessment, as this would help parents to understand professional findings <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Talk to parents as 'equals', use language that can be understood and is not technical <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Take more opportunities to discuss the child's progress with the individual professionals (e.g. individual reports should be discussed) <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Only have professionals present who have involvement with the child <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Interview parents without the child being present <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Assess the child separately <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Know who is going to be present to prepare questions to ask <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Do not make a telephone call to parents to inform them of an appointment <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
See the child in various settings <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Make appointments less formal; allow parents more time to ask questions <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes

\*Uncon obs: nekontrolovaná observační studie, jako např. série případů

Klinická otázka 7: Jaké kroky by měly následovat po procesu diagnostiky dětí a dospívajících, u nichž nebyla PAS diagnostikována ihned?

Systematické vyhledávání důkazů nebylo provedeno.

## Příloha E5

Klinická otázka 8: Jaké jsou nejdůležitější diagnózy pro diferenciální diagnostiku PAS (a)? Jaké znaky pozorované při procesu diagnostiky spolehlivě odlišují jiné stavy od PAS (b)?

a) Jaké jsou nejdůležitější diagnózy pro diferenciální diagnostiku PAS?

**Tabulka E5.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Prevalence alternativních diagnóz u dětí s podezřením na autismus**

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence
							Pooled % (95% CI)	
<b>All studies</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
Behaviour problem <sup>144</sup>	1 (12)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	8
ADHD <sup>144</sup>	1 (12)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	8
Emotional difficulties	No studies have been identified.							
<i>Neurodevelopmental problems</i>								
Language problem	No studies have been identified.							
Developmental disorder/delay <sup>108,144</sup>	2 (42)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	6 (1, 15)
<i>Medical or neurological</i>								
Rett syndrome <sup>108</sup>	1 (30)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	10
Motor problem <sup>108</sup>	1 (30)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	3
<i>Other</i>								
Abuse/neglect	No studies have been identified.							
<b>Subgroup analysis: children referred on suspicion of autism only</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
Behaviour problem <sup>144</sup>	1 (12)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	8
ADHD <sup>144</sup>	1 (12)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	8
<i>Neurodevelopmental</i>								
Developmental disorder/delay <sup>108,144</sup>	2 (42)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	6 (1, 15)
<i>Medical or neurological</i>								
Rett syndrome <sup>108</sup>	1 (30)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	10
Motor problem <sup>108</sup>	1 (30)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	3
<i>Other</i>								
Abuse/neglect	No studies have been identified.							
<b>Subgroup analysis: children referred for developmental problems</b>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<b>Subgroup analysis: children referred for behavioural problems</b>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<b>Subgroup analysis: children referred with positive ASD screening results</b>								
No study met the inclusion criteria for this review								

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

**Tabulka E5.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Prevalence alternativních diagnóz u dětí s podezřením na PAS**

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence Pooled % (95% CI)
<b>All studies</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
Behaviour problem <sup>70;74</sup>	2 (192)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	61	24 (1, 80)
ADHD <sup>73;139;141;142;145;146;148</sup>	7 (1052)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	112	14 (6, 24)
Emotional difficulties <sup>73;139;143</sup>	3 (755)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	33	6 (2, 10)
<i>Neurodevelopmental</i>								
Language problem <sup>66;67;73;74;137;139-141;143;145;147;149</sup>	12 (1726)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	447	21 (5, 43)
Developmental disorder/delay <sup>66;67;70;73;74;138;139;142;143;145;147-149</sup>	13 (1754)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	255	15 (8, 23)
<i>Medical or neurological</i>								
Down's syndrome <sup>73</sup>	1 (580)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	18	3
Foetal alcohol syndrome <sup>73</sup>	1 (580)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	18	3
Motor problem <sup>74</sup>	1 (82)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	2	2
<i>Other</i>								

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence Pooled % (95% CI)
Abuse/neglect <sup>148</sup>	1 (50)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	13	26
<b>Subgroup analysis: children referred on suspicion of ASD only</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
ADHD <sup>73;139;141;144</sup>	3 (795)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	49	6 (2, 13)
Behaviour problem <sup>74</sup>	1 (82)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	4
Emotional difficulties <sup>73;139</sup>	2 (730)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	29	4 (3, 6)
Selective mutism <sup>74</sup>	1 (82)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1	1 (1, 1)
<i>Neurodevelopmental</i>								
Language problem <sup>73;74;137;139;141;147</sup>	6 (985)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	73	9 (3, 17)
Developmental disorder/delay <sup>73;74;139;147</sup>	4 (883)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	39	5 (3, 6)
<i>Medical or neurological</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<i>Other</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence
								Pooled % (95% CI)
<b>Subgroup analysis: children referred for developmental problems</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
Emotional difficulties <sup>143</sup>	1 (25)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4	16
<i>Neurodevelopmental</i>								
Language problem <sup>66,67,140,143</sup>	4 (636)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	349	41 (2, 89)
Developmental disorder/delay <sup>66,67,138,143</sup>	4 (587)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	164	28 (21, 36)
<i>Medical or neurological</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<i>Other</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<b>Subgroup analysis: children referred for behavioural problems</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
Behaviour problem <sup>70</sup>	1 (110)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	58	53
ADHD <sup>146</sup>	1 (115)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	40	35
<i>Neurodevelopmental</i>								

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence
								Pooled % (95% CI)
Developmental disorder/delay <sup>70</sup>	1 (110)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	31	28
<i>Medical or neurological</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<i>Other</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								
<b>Subgroup analysis: children referred with positive ASD screening results</b>								
<i>Mental and behavioural disorders</i>								
ADHD <sup>142,145,148</sup>	3 (142)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	23	17 (11, 23)
Tourette syndrome <sup>148</sup>	1 (50)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	2	4
<i>Neurodevelopmental</i>								
Language problem <sup>145,149</sup>	2 (105)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	25	24 (17, 33)
Developmental disorder/delay <sup>142,145,148,149</sup>	4 (174)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	21	12 (6, 19)
<i>Medical or neurological</i>								
No study met the inclusion criteria for this review								

	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number	Prevalence
								Pooled % (95% CI)
<i>Other</i>								
Abuse/neglect <sup>148</sup>	1 (50)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	13	26

ADHD: porucha pozornosti s hyperaktivitou; CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

b) Jaké znaky pozorované při procesu diagnostiky spolehlivě odlišují jiné stavy od PAS?

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by odpovídaly na klinickou otázku.

## Příloha E6

Klinická otázka 9: Jaké jsou běžné koexistující poruchy PAS, které by měly být zohledněny v rámci diagnostického procesu?

**Tabulka E6.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Prevalence jednotlivých koexistujících poruch u dětí nebo dospívajících s autismem**

Coexisting condition	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number Cases	Prevalence (Pooled, 95% CI)
<b>Mental and behavioural disorders</b>								
ADHD <sup>150,176</sup>	2 (117)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	43	41 (21, 63)
Self-injurious behaviour <sup>156</sup>	1 (222)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	109	49
Anxiety <sup>176</sup>	1 (101)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	63	62
ODD <sup>176</sup>	1 (86)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	6	7
Tic	No studies were identified.							
OCD <sup>176</sup>	1 (94)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	35	37
Depression <sup>176</sup>	1 (109)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	14	13
Seizures <sup>153</sup>	1 (187)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	34	18
Tourette syndrome	No studies were identified.							
Conduct disorder	No studies were identified.							
<b>Neurodevelopmental</b>								
Intellectual disability <sup>153,156-158,163,169,176,184,185</sup>	9 (2032)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1618	76 (61, 89)

Coexisting condition	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number Cases	Prevalence (Pooled, 95% CI)
<b>Medical or neurological</b>								
Cerebral palsy <sup>153,157,170,185</sup>	4 (1371)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	63	5 (4, 6)
Sleep problem <sup>161,175,184</sup>	3 (397)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	146	37 (11, 68)
Gastrointestinal problem <sup>167</sup>	1 (96)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3	3
Epilepsy <sup>153,156-158,169,170,185</sup>	7 (1710)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	342	24 (8, 46)
A motor problem <sup>153</sup>	1 (187)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	25	13
Vision deficits <sup>153,157,185</sup>	3 (1348)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	65	7 (0, 26)
Auditory deficits <sup>153,157,185</sup>	3 (1348)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	29	3 (0, 9)

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

**Tabulka E6.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Prevalence jednotlivých koexistujících poruch u dětí s PAS**

Coexisting condition	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number Cases	Prevalence (Pooled, 95% CI)
<b>Mental and behavioural disorders</b>								
ADHD <sup>154;162;171;173;174;177;183</sup>	7 (3373)	Uncon obs#	Not used	Not used	Not used	Very low	1182	45 (24, 67)
Self-injurious behaviour <sup>156</sup>	No studies have been identified.							
Anxiety <sup>151;154;162;171;177;178;183</sup>	7 (2952)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	357	27 (10, 49)
ODD <sup>154;162;171;177;183</sup>	5 (2862)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	342	23 (6, 47)
Tic <sup>154;159;171;173;177;180</sup>	6 (2348)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	248	19 (2, 47)
OCD <sup>162;171;177;180</sup>	4 (2346)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	61	8 (2, 17)
Depression <sup>151;154;162;171;177;178</sup>	6 (2469)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	58	9 (3, 19)
Tourette syndrome <sup>159;171;180</sup>	3 (226)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	15	12 (2, 28)
Conduct disorder <sup>154;162;171;177</sup>	4(2379)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	17	3 (0, 9)
<b>Neurodevelopmental</b>								
Intellectual disability <sup>152;160;165;168;172;177;181;186;188</sup>	9 (3683)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1256	65 (38, 87)

Coexisting condition	Quality assessment						Summary of findings	
	Studies (N)	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	Number Cases	Prevalence (Pooled, 95% CI)
<b>Medical or neurological</b>								
Cerebral palsy <sup>152;155;177;179</sup>	4 (2791)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	91	5 (1, 13)
Sleep problem <sup>154;160;166</sup>	3 (113)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	64	61 (31, 88)
Gastrointestinal problems <sup>182</sup>	1 (100)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	62	62
Epilepsy <sup>152;155;164;165;177;179;187;188</sup>	8 (4734)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	922	15 (7, 26)
Seizures <sup>172;179;181</sup>	3 (791)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	47	5 (2, 9)
A motor problem <sup>152;155;168</sup>	3 (499)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	113	25 (0, 75)
Vision deficits <sup>152;177;187</sup>	3 (2615)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	77	6 (0, 21)
Auditory deficits <sup>152;155;177;180</sup>	4 (2530)	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	84	8 (1, 20)

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

## Příloha E7

Klinická otázka 10: Jaká vyšetření by měla být součástí diagnostického procesu? Kdy by měla být provedena, u kterých podskupin a v jakém pořadí?

**Tabulka E7.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů : Procentuální podíl abnormálních výsledků lékařských vyšetření u dětí nebo dospívajících s autismem**

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>EEG</b>								
Performed routinely <sup>158;199</sup>	2 (178)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	11 (6, 63)
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes <sup>164;191;200;202;207;210</sup>	6 (1432)	95.9%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	47 (20, 76)
<b>MRI</b>								
Performed routinely	No studies were identified.							
Performed based on clinical judgement <sup>199;200</sup>	2 (196)	21.4%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 1)
Performed for research purposes <sup>202;212</sup>	2 (99)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	29 (7, 59)
<b>CT/CAT/PET/SPECT</b>								
Performed routinely	No studies were identified.							
Performed based on clinical judgement <sup>199</sup>	1 (132)	27.3%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed for research purposes <sup>202</sup>	1 (22)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	32

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Metabolic tests</b>								
Performed routinely <sup>158;212</sup>	2 (123)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 2)
Performed based on clinical judgement <sup>199</sup>	1 (132)	40.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed for research purposes	No studies were identified.							
<b>Blood tests</b>								
Performed routinely <sup>158</sup>	1 (46)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes <sup>216</sup>	1 (43)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	21
<b>Urine tests</b>								
Performed routinely <sup>153</sup>	1 (187)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes	No studies were identified.							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings % of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Genetic tests</b>								
Performed routinely <sup>153</sup>	1 (187)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	12
Performed based on clinical judgement <sup>199,220</sup>	2 (1030)	32.4%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3 (2, 4)
Performed for research purposes <sup>219,221</sup>	2 (816)	97.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	5 (1, 27)

EEG: elektroencefalografie (EEG); MRI: magnetická rezonance; CT: počítačová tomografie; CAT: počítačová axiální tomografie; PET: pozitronová emisní tomografie; SPECT: jednofotonová emisní výpočetní tomografie.

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

### Tabulka E7.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Procentuální podíl abnormálních výsledků lékařských vyšetření u dětí nebo dospívajících s PAS

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings % of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>EEG</b>								
Performed routinely <sup>189,195,196,198,204</sup>	4 (191)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	7 (0, 25)
Performed based on clinical judgement <sup>193,194,205,206</sup>	3 (356)	43.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	10 (2, 21)
Performed for research purposes <sup>152,166,190,192,197,201,203,208,209</sup>	9 (3154)	99.6%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	40 (31, 49)
<b>MRI</b>								
Performed routinely <sup>189,204</sup>	2 (117)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3 (1, 7)
Performed based on clinical judgement <sup>195,196,205,206</sup>	3 (395)	22.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	2 (0, 8)
Performed for research purposes <sup>186</sup>	1 (81)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	12
<b>CT/CAT/PET/SPECT</b>								
Performed routinely	No studies were identified.							
Performed based on clinical judgement <sup>193-196,206</sup>	3 (205)	43.9%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	7 (2, 38)
Performed for research purposes	No studies were identified.							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	% of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
<b>Metabolic tests</b>								
Performed routinely <sup>185,189,193,194,204</sup>	4 (322)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 1)
Performed based on clinical judgement <small>152,165,195,196,205,206</small>	4 (508)	46.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	2 (0, 6)
Performed for research purposes <sup>213</sup>	1 (56)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	100
<b>Blood tests</b>								
Performed routinely <sup>204</sup>	1 (32)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes <sup>215</sup>	1 (48)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	58
<b>Urine tests</b>								
Performed routinely <sup>204</sup>	1 (32)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes	No studies were identified.							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	% of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
<b>Genetic tests</b>								
Performed routinely <sup>189,204</sup>	2 (117)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	14 (7, 22)
Performed based on clinical judgement <small>195,196,205,218</small>	3 (319)	52.1%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4 (1, 8)
Performed for research purposes <small>181,188,190,193,194,217</small>	5 (1723)	95.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	11 (3, 23)

EEG: elektroencefalografie (EEG); MRI: magnetická rezonance; CT: počítačová tomografie; CAT: počítačová axiální tomografie; PET: pozitronová emisní tomografie; SPECT: jednofotonová emisní výpočetní tomografie.  
CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

**Tabulka E7.3. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Procentuální podíl dětí nebo dospívajících s autismem, u nichž byl tento stav (potenciálně nebo skutečně) zjištěn nebo potvrzen biomedicínským vyšetřením**

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings % of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>EEG</b>								
Performed routinely <sup>158,199</sup>	2 (178)	100%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4 (2, 26)
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes <sup>184,191,200,207,210</sup>	5 (1410)	95.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	24 (10, 41)
<b>MRI</b>								
Performed routinely	No studies were identified.							
Performed based on clinical judgement <sup>199,200</sup>	2 (196)	21.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 1)
Performed for research purposes <sup>212</sup>	1 (77)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
<b>CT/CAT/PET/SPECT</b>								
Performed routinely	No studies were identified for this analysis							
Performed based on clinical judgement <sup>199</sup>	1 (132)	27.3%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed for research purposes <sup>202</sup>	No studies were identified.							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings % of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Metabolic tests</b>								
Performed routinely <sup>158,212</sup>	2 (123)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 2)
Performed based on clinical judgement <sup>199</sup>	1 (132)	40.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed for research purposes	No studies were identified.							
<b>Blood tests</b>								
Performed routinely <sup>158</sup>	1 (46)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes <sup>216</sup>	1 (43)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	21
<b>Urine tests</b>								
Performed routinely <sup>153</sup>	1 (187)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified.							
Performed for research purposes	No studies were identified.							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Genetic tests</b>								
Performed routinely <sup>153</sup>	1 (187)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	9
Performed based on clinical judgement <sup>199,220</sup>	2 (1030)	32.4%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3 (2, 4)
Performed for research purposes <sup>219,221</sup>	2 (816)	97.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4 (0, 21)

EEG: elektroencefalografie (EEG); MRI: magnetická rezonance; CT: počítačová tomografie; CAT: počítačová axiální tomografie; PET: pozitronová emisní tomografie; SPECT: jednofotonová emisní výpočetní tomografie.

CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

**Tabulka E7.4. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Procento dětí nebo dospívajících s PAS, u nichž byl tento stav (potenciálně nebo skutečně) zjištěn nebo potvrzen biomedicínským vyšetřením**

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>EEG</b>								
Performed routinely <sup>189,195,196,198,204</sup>	4 (191)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	7 (0, 24)
Performed based on clinical judgement <sup>193,194,205,206</sup>	3 (356)	43.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	4 (1, 11)
Performed for research purposes <sup>152,190,192,197,201,203,208,209</sup>	8 (3073)	99.6%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	23 (14, 34)
<b>MRI</b>								
Performed routinely <sup>189,204</sup>	2 (117)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3 (1, 7)
Performed based on clinical judgement <sup>195,196,205,206</sup>	3 (395)	22.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 1)
Performed for research purposes	No studies were identified.							
<b>CT/CAT/PET/SPECT</b>								
Performed routinely	No studies were identified for this analysis							
Performed based on clinical judgement <sup>193-196,206</sup>	3 (205)	43.9%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 2)
Performed for research purposes <sup>202</sup>	No studies were identified for this analysis							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	% of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
<b>Metabolic tests</b>								
Performed routinely <sup>165;189;193;194;204</sup>	4 (322)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0 (0, 1)
Performed based on clinical judgement <sup>152;165;195;196;205;206</sup>	4 (508)	46.2%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	1 (0, 6)
Performed for research purposes <sup>213</sup>	1 (56)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	100
<b>Blood tests</b>								
Performed routinely <sup>204</sup>	1 (32)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3
Performed based on clinical judgement	No studies were identified for this analysis							
Performed for research purposes <sup>215</sup>	1 (48)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	58
<b>Urine tests</b>								
Performed routinely <sup>204</sup>	1 (32)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	0
Performed based on clinical judgement	No studies were identified for this analysis							
Performed for research purposes	No studies were identified for this analysis							

Biomedical investigation	Quality assessment							Summary of findings
	Studies (N)	% of participants tested	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	% of total participants in studies with abnormal test results (95% CI)
<b>Genetic tests</b>								
Performed routinely <sup>189;204</sup>	2 (117)	100.0%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	14 (7, 22)
Performed based on clinical judgement <sup>195;196;205;218</sup>	3 (359)	52.1%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	3 (1, 7)
Performed for research purposes <sup>181;188;190;193;194;217</sup>	5 (1723)	95.8%	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	10 (2, 24)

EEG: elektroencefalografie (EEG); MRI: magnetická rezonance; CT: počítačová tomografie; CAT: počítačová axiální tomografie; PET: pozitronová emisní tomografie; SPECT: jednofotonová emisní výpočetní tomografie.  
CI: interval spolehlivosti; Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

## Příloha E8

Klinická otázka 11: Jaké informace potřebují děti, dospívající a jejich rodiče/pečovatelé při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?

**Tabulka E8.1. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Příklady informací poskytovaných během diagnostického procesu**

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Good information</b>							
None identified							
<b>Poor information</b>							
Not providing parents with information about what kinds of help are available <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I didn't realize he could have had help'</i>
Delay in diagnosis <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'The whole process is far too slow and seems to depend on the parents' persistence in pushing for a diagnosis. Months seem to go by waiting for appointment after appointment. This really prolongs the agony of what is, inevitably in any case, a painful process.'</i>
Professionals' reluctance to give diagnosis <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I was fed up with professional pussyfooting around, afraid to say the dreaded word 'autism'. It seems that the very word autistic is taboo.'</i>
Information throughout the diagnostic process and at the time of diagnosis <sup>133</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'More time and information should be given to parents at diagnosis. I was informed of the diagnosis and told I would be seen by the family services worker in a month. That was it. Not explanation. No hope. It was obvious that they knew what diagnosis they were likely to make prior to the play session but I had no prior warning. No one had the decency to tell me what might be wrong. At that point I needed to believe there was a future and I was appalled at the way I was treated. I should have had counselling there and then and lots of information given to me.'</i>
Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Parents' expectations – what kind of information should be provided</b>							
Comprehensive, basic information <sup>132</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'It would have helped us considerably if we had been provided, from the start, with a set of leaflets explaining the basic things parents need to know about, such as: statement of Special Educational Needs, respite care, local facilities and support groups, benefits and allowances, such as Disability Living Allowance etc., the roles and responsibilities of the numerous professionals involved, simple definitions of all the relevant terminology, advice on further reading. It took us a long time to find out this sort of information, much of which was gleaned from other parents who had also found things out the hard way.'</i>
Need for empathy/reassurance <sup>133</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I believe that when parents are told during diagnostic assessment that their child is autistic, they should be reassured that there are things they can do, e.g., Lovaas, PECS, change of diet, to make a huge difference. Obviously don't mislead them to think these things are a cure, but don't lead them to believe that the future is bleak, and doom and gloom, as I was'</i>
Explanation of the clinical processes, especially at assessment <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Written advice on the services available <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Individualised advice for the child, not for the diagnosis <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
More information on the child's progress and development <sup>138</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Generalised information about autism <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'It would've been helpful just to have a very generalized, not a deep, I don't know I could have coped with loads and loads of leaflets.'
Information about expectation of challenges/potential for progress for children with autism <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'I would have benefited from someone coming round...and telling me 'Don't expect this too soon', or 'Don't expect that behaviour''

Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

Klinická otázka 12: Jaké druhy každodenní a průběžné podpory (nikoli specifické terapeutické intervence/léčby PAS) by měly být nabízeny dětem, dospívajícím a jejich rodičům/pečovatelům při odeslání k diagnostickému vyšetření, během procesu diagnostiky a při diagnostikování PAS?

**Tabulka E8.2. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Příklady podpory poskytované během diagnostického procesu**

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
<b>Good support</b>							
Involving the school in child's assessment <sup>226</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'It is a whole attitude shift and once you make that, things fall into place. I think that's what [VT-] RAP does. It pushes that button that gives people an attitude shift, I know it did for the school team....it made us feel like somebody was coming to our rescue. We dialled 911'
Involving family in child's assessment <sup>226</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'We really felt like we were a part of the team, and somebody was listening to or questions. And while we always knew that a lot of the questions may not have answers, we felt that while there weren't answers there were a lot of people out there who could give us ideas.'
Making individual team members to become more engaged in supporting children <sup>226</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'It was wonderful having the SLP join the consulting team. She is learning, too. She goes right for it. She's a practical minded person and I value her opinion. She finds out if she doesn't know something, and there is good follow-through. Her involvement really benefited us'
Facilitating a shift in the family's attitudes and behaviours <sup>226</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'[VT-RAP] was a complete asset to our son's future. It helped us look at him in terms of how he learns and doesn't learn. We [now] accommodate him instead of him accommodating us.'
Support from school <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	'And since she's been at the school, they've [teachers] been very helpful, they've taught me a lot about the autism'

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Providing opportunities for families to contact each other <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I feel quite lucky, because I did have that group for parents of newly diagnosed children'</i>
<b>Poor support</b>							
Not providing any support <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'It's that bad, it's that isolating, and I feel that shoved out of society'</i>
Lack of immediate help and support in times of crisis <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'It's still slightly bizarre or surreal in my own mind, because I rang this number, which I thought would be answered immediately, and I was told that I was in a queuing system, could I be patient and wait, while this adolescent was waving a knife in front of me'</i>
Professionals not always easily contactable <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'They need to be more available.'</i>
Little continuity or communication between the various services and authorities involved <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'I find it very frustrating how social services, health and education...all work very much independently of one another'</i>

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Offering support immediately after communicating the diagnosis <sup>133</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'More time and information should be given to parents at diagnosis. I was informed of the diagnosis and told I would be seen by the family services worker in a month. That was it. Not explanation. No hope. It was obvious that they knew what diagnosis they were likely to make prior to the play session but I had no prior warning. No one had the decency to tell me what might be wrong. At that point I needed to believe there was a future and I was appalled at the way I was treated. I should have had counselling there and then and lots of information given to me.'</i>
<b>Parents' expectations – what kind of support should be provided</b>							
Offer more guidance to help prepare for the future <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
More practical support (e.g. review more frequently, offer intensive one-to-one sessions) <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Offer more support, regardless of level of disability <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes
Co-ordinate information better (e.g. share feedback from clinic) <sup>136</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	The study authors reported participants views in summary only, without supporting quotes

Examples	Study quality						Supporting quotes from parents
	Number of studies	Study design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Quality	
Providing parents with support on demand <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>"It should be there all the time, whether you need it or not, before you get to that stage [breaking point]"</i>
Establishing a more coherent service, involving health, education and social services <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'Tri-agency alliances are a must'</i>
Appointing someone as a 'key worker' <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'Someone who is able to communicate between the agencies'</i>
Providing parents with respite care <sup>135</sup>	1	Uncon obs	Not used	Not used	Not used	Very low	<i>'People who would befriend him...like a buddy system, where people would befriend and actually just sort of spend time...and actually take him outside the family environment...It alleviates some of the burden from me and my wife, and particularly my other children.'</i>

Uncon obs: nekontrolovaná observační studie

## Tabulky důkazů pro doporučení o farmakoterapii

### Příloha E9

Klinická otázka 13: Jaké farmakologické intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?

#### Tabulka E9.1. Vliv antikonvulziv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

	Divalproex sodium versus placebo
Outcome	Overall autistic behaviours (global improvement)
Outcome measure	Positive treatment response (number of participants 'much improved/very improved' on CGI-I-autism)
Study ID	HOLLANDER2010
Effect size (CI; p value)	RR 3.53 (0.19, 67.10; p = 0.40)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 27
Forest plot	1.4.1; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as number of events <300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).	

#### Tabulka E9.2. Vliv antidepresiv na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

	Fluoxetine versus placebo
Outcome	Overall autistic behaviours (global improvement)
Outcome measure	Global Autism Composite Improvement (CGI-AD and CYBOCS)
Study ID	HOLLANDER2005
Effect size (CI; p value)	SMD -0.35 (-0.98, 0.28; p = 0.28)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 39
Forest plot	1.4.2; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

**Tabulka E9.3. Vliv antihistaminik na celkové autistické chování jako nepřímý výstup**

	Cyproheptadine and haloperidol versus placebo and haloperidol
Outcome	Overall autistic behaviours
Outcome measure	CARS: total (change score)
Study ID	AKHONDZADEH2004
Effect size (CI; p value)	SMD -0.96 (-1.62, -0.30; p = 0.004)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	1.4.3; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious imprecision as N <400.	

**Tabulka E9.4. Vliv antipsychotik na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Risperidone versus placebo		Risperidone versus haloperidol	
Outcome	Overall autistic behaviours (direct outcome)	Overall autistic behaviours (direct or indirect outcome)	Overall autistic behaviours (direct outcome)	
Outcome measure	(1) Positive treatment response (>20% improvement on CARS) (2) Positive treatment response (>20% improvement on CGAS)	(1) CARS (direct outcome) (2) RF-RLRS (indirect outcome)	Turgay DSM-IV PDD Rating Scale	Overall autistic behaviours (RF-RLRS) (1) Social subscale (2) Motor subscale (3) Affective subscale (4) Sensory subscale (5) Language subscale
Study ID	NAGARAJ2006	(1) LUBY2006 (2) RUPPRISPERIDONE2001	MIRAL2008	
Effect size (CI; p value)	(1) CARS RR 26.25 (1.66, 414.57; p = 0.02) (2) CGAS RR 8.95 (2.38, 33.62; p = 0.001)	(1)+(2) SMD -0.87 (-1.25, -0.50; p <0.00001) (1) Direct CARS SMD 0.31 (-0.51, 1.14; p = 0.46) (2) Indirect RF-RLRS SMD -1.19 (-1.61, -0.76; p <0.00001)	SMD -0.35 (-1.10, 0.40; p = 0.36)	(1) SMD -0.26 (-1.00, 0.49; p = 0.50) (2) SMD -0.34 (-1.09, 0.41; p = 0.37) (3) SMD -0.23 (-0.98, 0.52; p = 0.54) (4) SMD -0.17 (-0.92, 0.57; p = 0.65) (5) SMD 0.22 (-0.53, 0.96; p = 0.57)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	Chi <sup>2</sup> = 10.08, df = 1; p = 0.001; I <sup>2</sup> = 90%	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1,2</sup>	(1)+(2) Very low <sup>1,3</sup> (1) Very low <sup>4,5</sup> (2) Moderate <sup>1</sup>	Very low <sup>5,6</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 39	K = 2; N = 124	K = 1; N = 28	
Forest plot	1.4.4; Appendix 13			
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious imprecision as N <400. <sup>2</sup> Downgraded for strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as mean				

and standard deviation data were not reported for continuous scale outcome measures.

<sup>3</sup>Downgraded for very serious inconsistency - substantial to considerable heterogeneity with I<sup>2</sup>=90%

<sup>4</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of selection bias as the allocation was unconcealed and the groups were not comparable at baseline for this outcome measure (the experimental group showed significantly greater severity of autism symptoms as measured by the CARS).

<sup>5</sup>Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).

<sup>6</sup>Downgraded for serious risk of bias - paper states 'double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor.

**Tabulka E9.5. Vliv SNRI na celkové autistické chování jako nepřímý výstup**

Atomoxetine versus placebo	
Outcome	Overall autistic behaviours
Outcome measure	CSBQ: total
Study ID	ELILILLY2009
Effect size (CI; p value)	SMD -0.27 (-0.68, 0.15; p = 0.21)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 89
Forest plot	1.4.5; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

**Tabulka E9.6. Vliv antioxidantů na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako nepřímý výstup**

N-acetylcysteine versus placebo	
Outcome	Social impairment
Outcome measure	SRS subscales: (1) total (2) Social Awareness (3) Social Cognition (4) Social Communication (5) Social Motivation (6) Autistic Mannerisms
Study ID	HARDAN2012
Effect size (CI; p value)	(1) Total score SMD -0.14 (-0.87, 0.59; p = 0.71) (2) Social Awareness SMD -0.45 (-1.19, 0.29; p = 0.23) (3) Social Cognition SMD -0.02 (-0.74, 0.71; p = 0.97) (4) Social Communication SMD -0.09 (-0.82, 0.64; p = 0.81) (5) Social Motivation SMD -0.24 (-0.97, 0.49; p = 0.52) (6) Autistic Mannerisms SMD -0.64 (-1.39, 0.11; p = 0.09)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 29
Forest plot	1.5.1; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

**Tabulka E9.7. Vliv antidepresiva na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování jako přímý výstup**

SSRI versus placebo				
Outcome	Global positive treatment response		Compulsions	Repetitive behaviour
Outcome measure	Number of participants who were 'much improved/very improved' on CGI-I	Number of participants with >25% improvement on CYBOCS-PDD and 'much improved/very improved' on CGI-I	CYBOCS/CYBOCS-PDD: Compulsions	RBS-R subscales: (1) Compulsive (2) Restrictive (3) Ritualistic (4) Sameness (5) Self-injurious (6) Stereotyped
Study ID	KING2009		(1) HOLLANDER2005 (2) KING2009	KING2009
Effect size (CI; p value)	RR 0.96 (0.61, 1.51; p = 0.86)	RR 1.56 (0.75, 3.25; p = 0.23)	SMD -0.08 (-0.36, 0.21; p = 0.61)	(1) Compulsive SMD 0.09 (-0.23, 0.42; p = 0.57) (2) Restrictive SMD 0.34 (0.01, 0.66; p = 0.04) (3) Ritualistic SMD 0.00 (-0.32, 0.32; p = 1.00) (4) Sameness SMD 0.05 (-0.27, 0.37; p = 0.77) (5) Self-injurious SMD 0.15 (-0.17, 0.47; p = 0.36) (6) Stereotyped SMD 0.13 (-0.20, 0.45; p = 0.44)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable		Chi <sup>2</sup> = 1.04, df = 1; p = 0.31; I <sup>2</sup> = 3%	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>		Moderate <sup>2</sup>	Moderate <sup>2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 149		K = 2; N = 188	K = 1; N = 149
Forest plot	1.6.1; Appendix 13			
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as number of events <300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25). <sup>2</sup> Downgraded for serious imprecision as N <400.				

**Tabulka E9.8. Vliv antioxidantů na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování, jako nepřímý výstup.**

N-acetylcysteine versus placebo	
Outcome	Repetitive behaviour
Outcome measure	RBS-R subscales: (1) Compulsive (2) Restrictive (3) Ritualistic (4) Sameness (5) Self-injurious
	(6) Stereotyped
Study ID	HARDAN2012
Effect size (CI; p value)	(1) Compulsive SMD -0.68 (-1.43, 0.08; p = 0.08) (2) Restrictive SMD -0.42 (-1.15, 0.32; p = 0.27) (3) Ritualistic SMD -0.30 (-1.03, 0.44; p = 0.43) (4) Sameness SMD -0.46 (-1.20, 0.28; p = 0.23) (5) Self-injurious SMD -0.26 (-0.99, 0.48; p = 0.49) (6) Stereotyped SMD -0.51 (-1.25, 0.24; p = 0.18)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 29
Forest plot	1.6.2; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

**Tabulka E9.9. Vliv antipsychotik na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a repetitivní chování, jako nepřímý výstup.**

	Antipsychotic versus placebo	Low dose antipsychotic versus placebo
Outcome	Compulsions	
Outcome measure	CYBOCS: Compulsions	
Study ID	(1) JOHNSON&JOHNSON2011 RUPPRISPERIDONE2001 (2) MARCUS2009	(1) JOHNSON&JOHNSON2011 (2) MARCUS2009
Effect size (CI; p value)	(1)+(2) SMD -0.42 (-0.64, -0.20; p = 0.0002) (1) Risperidone SMD -0.49 (-0.79, -0.20; p = 0.0009) (2) Aripiprazole SMD -0.31 (-0.65, 0.03; p = 0.07)	(1)+(2) SMD -0.27 (-0.59, 0.04; p = 0.09) (1) Risperidone SMD -0.29 (-0.79, 0.21; p = 0.26) (2) Aripiprazole SMD -0.27 (-0.68, 0.15; p = 0.21)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.65, df = 1; p = 0.42; I <sup>2</sup> = 0%	Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1; p = 0.95; I <sup>2</sup> = 0%
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>	Low <sup>2</sup>
Number of studies/participants	K = 3; N = 385	K = 2; N = 193
Forest plot	1.6.3; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious imprecision as N <400. <sup>2</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).		

## Příloha E10

Klinická otázka 14: Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy chování u dětí a dospívajících s autismem?

**Tabulka 10.1. Vliv antikonvulziv na problémové chování jako přímý výstup**

	Divalproex versus placebo				
Outcome	Irritability	Aggression	Global severity	Global improvement	
Outcome measure	(1) ABC Irritability subscale (2) OAS-M Irritability subscale	OAS: total	CGI-S	CGI-I	Positive treatment response: Number of participants who were 'much improved/very improved' on CGI-I
Study ID	(1) HELLINGS2005 HOLLANDER2010 (2) HOLLANDER2010	HELLINGS2005			HOLLANDER2010
Effect size (CI; p value)	(1) ABC SMD -0.43 (-1.21, 0.35; p = 0.85) (2) OAS SMD -0.43 (-1.21, 0.35; p = 0.28)	SMD 0.03 (-0.09, 0.75; p = 0.93)	SMD 0.00 (-0.72, 0.72; p = 1.00)	SMD -0.43 (-1.16, 0.29; p = 0.24)	RR 0.87 (1.02, 46.28; p = 0.05)
Heterogeneity (chi2; p value; I2)	(1) Chi2 = 1.71, df = 1; p = 0.19; I2 = 41% (2) Not applicable	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Very low <sup>1,2</sup> (2) Low <sup>2</sup>	Very low <sup>2,3</sup>	Low <sup>2</sup>		Moderate <sup>4</sup>
Number of studies/participants	(1) K = 2; N = 57 (2) K = 1; N = 27	K = 1; N = 30			K = 1; N = 27
Forest plot	1.11.1: Appendix 13				
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious inconsistency as I<sup>2</sup> value indicates moderate heterogeneity.  <sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both the line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  <sup>3</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as results for the teacher-rated OAS are not reported  <sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events &lt;300.</p>					

**Tabulka 10.2. Vliv antikonvulziv na problémové chování jako přímý výstup**

	Topiramate and risperidone versus placebo and risperidone
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behaviour (4) Hyperactivity/Non-compliance (5) Inappropriate Speech
Study ID	REZAEI2010
Effect size (CI; p value)	(1) Irritability SMD -1.88 (-2.63, -1.12; p <0.00001) (2) Lethargy SMD -0.25 (-0.88, 0.37; p = 0.42) (3) Stereotypic Behaviour SMD -2.02 (-2.80, -1.25; p <0.00001) (4) Hyperactivity SMD -1.87 (-2.63, -1.12; p <0.00001) (5) Inappropriate Speech SMD -0.16 (-0.78, 0.46; p = 0.61)
Heterogeneity (chi2; p value; I2)	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Moderate <sup>1</sup> (2) Low <sup>2</sup> (3)-(4) Moderate <sup>1</sup> (5) Low <sup>2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	1.11.1: Appendix 13
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.  <sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both the line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p>	

**Tabulka 10.3. Vliv antidepresiv na problémové chování jako nepřímý výstup**

Citalopram versus placebo	
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behaviour (4) Hyperactivity/ Non-compliance (5) Inappropriate Speech
Study ID	KING2009
Effect size (CI; p value)	(1) Irritability SMD -0.01 (-0.33, 0.31; p = 0.95) (2) Lethargy SMD -0.01 (-0.33, 0.31; p = 0.94) (3) Stereotypic behaviour SMD 0.05 (-0.27, 0.37; p = 0.75) (4) Hyperactivity SMD 0.09 (-0.23, 0.41; p = 0.58) (5) Inappropriate Speech SMD 0.06 (-0.26, 0.38; p = 0.73)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 149
Forest plot	1.11.2; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.	

**Tabulka 10.4. Vliv antihistaminik na problémové chování jako přímý výstup**

Cyproheptadine and haloperidol versus placebo and haloperidol	
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC Total (change score)
Study ID	AKHONDZADEH2004
Effect size (CI; p value)	SMD -0.98 (-1.64, -0.32; p = 0.003)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	1.11.3; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.	

Tabulka 10.5. Vliv antioxidantů na problémové chování jako přímý výstup

N-acetylcysteine versus placebo			
Outcome	Behaviour that challenges	Global severity	Global improvement
Outcome measure	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behavior (4) Hyperactivity/Non-compliance (5) Inappropriate Speech	CGI-S	CGI-I
Study ID	HARDAN2012		
Effect size (CI; p value)	(1) Irritability SMD -0.70 (-1.46, 0.05; p = 0.07) (2) Lethargy SMD 0.31 (-0.43, 1.04; p = 0.41) (3) Stereotypic Behavior SMD -0.36 (-1.10, 0.37; p = 0.33) (4) Hyperactivity SMD -0.73 (-1.49, 0.03; p = 0.06) (5) Inappropriate Speech SMD -0.34 (-1.07, 0.40; p = 0.37)	SMD -0.46 (-1.19, 0.28; p = 0.23)	SMD -0.29 (-1.02, 0.44; p = 0.44)

Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 29
Forest plot	1.11.4; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

Tabulka 10.6. Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

Antipsychotic (risperidone or aripiprazole) versus placebo						
Outcome	Positive treatment response		Maladaptive behaviour	Irritability	Lethargy/Social withdrawal	Stereotypic behaviour
Outcome measure	Number of participants who showed >25% improvement on ABC Irritability with or without 'much improved/very improved' on CGI-I with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	Number of participants who scored <3 'definitely improved' or better on 9-point parent-defined target symptom scale	VABS Maladaptive Behaviour index	ABC Irritability subscale with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	ABC Lethargy/Social Withdrawal with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	ABC Stereotypic Behaviour with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole
Study ID	(1) JOHNSON& JOHNSON2011 RUPPRISPERIDONE2001 (2) MARCUS2009 OIVEN2009	RUPPRISPERIDONE2001		(1) JOHNSON& JOHNSON2011 RUPPRISPERIDONE2001 SHEA2004 (2) OIVEN2009	(1) RUPPRISPERIDONE2001 SHEA2004 (2) MARCUS2009 OIVEN2009	
Effect size (CI; p value)	(1)+(2) RR 2.27 (1.75, 2.94; p <0.00001) (1) Risperidone RR 2.72 (1.85, 3.99; p <0.00001) (2) Aripiprazole RR 1.95 (1.37, 2.78; p = 0.0002)	RR 3.37 (1.83, 6.21; p = 0.0001)	SMD -1.17 (-1.59, -0.75; p <0.00001)	(1)+(2) SMD -0.92 (-1.14, -0.70; p <0.00001) (1) Risperidone SMD -0.96 (-1.22, -0.71; p <0.00001) (2) Aripiprazole SMD -0.81 (-1.23, -0.39; p = 0.0001)	(1)+(2) SMD -0.28 (-0.47, -0.08; p = 0.005) (1) Risperidone SMD -0.45 (-0.75, -0.15; p = 0.003) (2) Aripiprazole SMD -0.15 (-0.40, 0.10; p = 0.23)	(1)+(2) SMD -0.48 (-0.68, -0.29; p <0.00001) (1) Risperidone SMD -0.34 (-0.64, -0.05; p = 0.02) (2) Aripiprazole SMD -0.59 (-0.84, -0.33; p <0.00001)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 13.58, df = 3; p = 0.004; I <sup>2</sup> = 78% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.55, df = 1; p = 0.21; I <sup>2</sup> = 35.3% (1) Risperidone	Not applicable		(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 2.85, df = 3; p = 0.42; I <sup>2</sup> = 0% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 1; p = 0.54; I <sup>2</sup> = 0% (1) Chi <sup>2</sup> = 2.48, df = 2;	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 2.50, df = 3; p = 0.48; I <sup>2</sup> = 0% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 2.28, df = 1;	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 1.78, df = 3; p = 0.62; I <sup>2</sup> = 0% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.47, df = 1;

	Chi <sup>2</sup> = 9.18, df = 1; p = 0.002; I <sup>2</sup> = 89% (2) Aripiprazole Chi <sup>2</sup> = 4.24, df = 1; p = 0.04; I <sup>2</sup> = 70%		p = 0.29; I <sup>2</sup> = 19% (2) Not applicable	p = 0.13, I <sup>2</sup> = 56.0% (1) Chi <sup>2</sup> = 0.08, df = 1; p = 0.77; I <sup>2</sup> = 0% (2) Chi <sup>2</sup> = 0.14, df = 1; p = 0.70; I <sup>2</sup> = 0%	p = 0.23, I <sup>2</sup> = 32.0% (1) Chi <sup>2</sup> = 0.04, df = 1; p = 0.84; I <sup>2</sup> = 0% (2) Chi <sup>2</sup> = 0.26, df = 1; p = 0.61; I <sup>2</sup> = 0%
Quality of the evidence (GRADE)	(1)+(2) Low <sup>1</sup> (1)-(2) Very low <sup>1,2</sup>	Moderate <sup>2</sup>	Moderate <sup>3</sup>	(1)+(2) Moderate <sup>4</sup> (1) Moderate <sup>3</sup> (2) Low <sup>5,6</sup>	
Number of studies/participants	(1)+(2) K = 4; N = 501 (1) K = 2; N = 193 (2) K = 2; N = 308	K = 1; N = 87	K = 1; N = 101	(1)+(2) K = 4; N = 363 (1) K = 3; N = 268 (2) K = 1; N = 95	(1)+(2) K = 4; N = 486 (1) K = 2; N = 178 (2) K = 2; N = 308
Forest plot	1.11.5; Appendix 13				
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious inconsistency as the I <sup>2</sup> value indicates substantial to considerable heterogeneity. <sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as number of events <300. <sup>3</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>4</sup> Downgraded for serious risk of bias - With the exception of RUPPRISPERIDONE2001, the blinding is unclear for the trials as the papers state 'double-blind' but give no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor.					

Tabulka 10.7. Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

	Antipsychotic (risperidone or aripiprazole) versus placebo					
Outcome	Hyperactivity/ Non-compliance	Inappropriate speech	Parent-defined target symptoms	Positive treatment response (global state)	Global severity	Global improvement
Outcome measure	ABC Hyperactivity/ Non-compliance subscale with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	ABC Inappropriate Speech subscale with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	Study-specific target symptom ratings or VAS for the most troublesome symptom	Number of participants who were 'much improved/very improved' on CGI-I	CGI-5 with: (1) Risperidone (2) Aripiprazole	CGI-I
Study ID	(1) RUPPRISPERIDONE2001 SHEA2004 (2) MARCUS2009 OIVEN2009		RUPPRISPERIDONE2001 SHEA2004	JOHNSON& JOHNSON2011 SHEA2004	(1) JOHNSON& JOHNSON2011 (2) MARCUS2009	SHEA2004
Effect size (CI, p value)	(1)+(2) SMD -0.84 (-1.04, -0.64; p <0.00001) (1) Risperidone SMD -1.03 (-1.34, -0.71; p <0.00001) (2) Aripiprazole SMD -0.72 (-0.97, -0.46; p <0.00001)	(1)+(2) SMD -0.54 (-0.74, -0.35; p <0.00001) (1) Risperidone SMD -0.66 (-0.96, -0.36; p <0.00001) (2) Aripiprazole SMD -0.46 (-0.72, -0.20; p = 0.0004)	SMD -0.96 (-1.29, -0.63; p <0.00001)	RR 2.83 (1.61, 4.95; p = 0.0003)	(1)+(2) SMD -0.32 (-0.59, -0.05; p = 0.02) (1) Risperidone SMD -0.28 (-0.71, 0.14; p = 0.19) (2) Aripiprazole SMD -0.34 (-0.69, 0.01; p = 0.06)	SMD -0.98 (-1.45, -0.51; p <0.0001)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 4.10, df = 3; p = 0.25; I <sup>2</sup> = 27% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 2.27, df = 1; p = 0.13; I <sup>2</sup> = 55.9% (1) Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1; p = 0.97; I <sup>2</sup> = 0%	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 5.54, df = 3; p = 0.14; I <sup>2</sup> = 40% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.97, df = 1; p = 0.33; I <sup>2</sup> = 0% (1) Chi <sup>2</sup> = 1.48, df = 1; p = 0.22; I <sup>2</sup> = 32%	Chi <sup>2</sup> = 5.96, df = 1; p = 0.01; I <sup>2</sup> = 83%	Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1; p = 0.90; I <sup>2</sup> = 0%	(1)+(2) Chi <sup>2</sup> = 0.04, df = 1; p = 0.84; I <sup>2</sup> = 0% Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.04, df = 1; p = 0.84; I <sup>2</sup> = 0% (1)-(2) Not applicable	Not applicable

	(2) Chi <sup>2</sup> = 1.82, df = 1; p = 0.18; I <sup>2</sup> = 45%	(2) Chi <sup>2</sup> = 3.09, df = 1; p = 0.08; I <sup>2</sup> = 65%				
Quality of the evidence (GRADE)	(1)+(2) Moderate <sup>1</sup> (1) Moderate <sup>2</sup> (2) Very low <sup>1,2,3</sup>	(1)+(2) Low <sup>1,3</sup> (1) Moderate <sup>2</sup> (2) Very low <sup>1,2,4</sup>	Very low <sup>2,5,6</sup>	Low <sup>7,8</sup>	(1)+(2) Low <sup>2,9</sup> (1) Low <sup>10</sup> (2) Very low <sup>3,10</sup>	Low <sup>2,7</sup>
Number of studies/participants	(1)+(2) K = 4; N = 484 (1) K = 2; N = 176 (2) K = 2; N = 308	(1)+(2) K = 4; N = 485 (1) K = 2; N = 178 (2) K = 2; N = 307	K = 2; N = 163	K = 2; N = 171	(1)+(2) K = 2; N = 273 (1) K = 1; N = 92 (2) K = 1; N = 181	K = 1; N = 77
Forest plot	1.11.5; Appendix 13					
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious risk of bias - With the exception of RUPPRISPERIDONE2001, the blinding is unclear for the trials as the papers state 'double-blind' but give no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor. <sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>3</sup> Downgraded due to serious inconsistency as the I <sup>2</sup> value indicates moderate heterogeneity. <sup>4</sup> Downgraded due to very serious inconsistency as the I <sup>2</sup> value indicates substantial heterogeneity. <sup>5</sup> Downgraded for serious risk of bias - in RUPPRISPERIDONE2001 a study-specific outcome measure without independent reliability and validity data were used and in SHEA2004 the blinding is unclear as the paper states 'double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor. <sup>6</sup> Downgraded due to very serious inconsistency as the I <sup>2</sup> value indicates substantial to considerable heterogeneity. <sup>7</sup> Downgraded for serious risk of bias - blinding is unclear in SHEA2004 as paper states 'double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor. <sup>8</sup> Downgraded due to serious imprecision as number of events <300. <sup>9</sup> Downgraded for serious risk of bias - blinding is unclear in MARCUS2009 as paper states 'double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor. <sup>10</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).						

Tabulka 10.8. Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

Low dose antipsychotic (risperidone or aripiprazole) versus placebo				
Outcome	Positive treatment response	Behaviour that challenges	Positive treatment response (global state)	Global severity
Outcome measure	Number of participants who showed >25% improvement on ABC Irritability with or without 'much improved/very improved' on CGI-I with: (1) Low dose risperidone (0.125-0.175 mg/day) (2) Low dose aripiprazole (5 mg/day)	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (change score) (3) Stereotypic Behaviour (change score) (4) Hyperactivity/ Non-compliance (change score) (5) Inappropriate Speech (change score)	Number of participants who were 'much improved/very improved' on CGI-I	CGI-5 with: (1) Low dose risperidone (0.125-0.175 mg/day) (2) Low dose aripiprazole 5 mg/day
Study ID	(1) JOHNSON&JOHNSON2011 (2) MARCUS2009	(1) JOHNSON&JOHNSON2011 (2)-(5) MARCUS2009	JOHNSON&JOHNSON2011	(1) JOHNSON&JOHNSON2011 (2) MARCUS2009
Effect size (CI, p value)	(1)+(2) RR 1.46 (1.03, 2.06; p = 0.03) (1) Low dose risperidone RR 1.26 (0.74, 2.14; p = 0.40) (2) Low dose aripiprazole RR 1.01 (1.02, 2.53; p = 0.04)	(1) Irritability SMD -0.52 (-1.02, -0.01; p = 0.04) (2) Lethargy SMD -0.07 (-0.46, 0.32; p = 0.73) (3) Stereotypic Behaviour SMD -0.55 (-0.95, -0.15; p = 0.007) (4) Hyperactivity SMD -0.53 (-0.93, -0.14; p = 0.005) (5) Inappropriate Speech SMD -0.25 (-0.65, 0.14; p = 0.21)	RR 1.13 (0.36, 3.54; p = 0.83)	(1)+(2) SMD -0.09 (-0.41, 0.24; p = 0.60) (1) Low dose risperidone SMD 0.10 (-0.39, 0.60; p = 0.68) (2) Low dose aripiprazole SMD -0.23 (-0.65, 0.20; p = 0.30)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> , p value, I <sup>2</sup> )	Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.48, df = 1; p = 0.49; I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable		Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.99, df = 1; p = 0.32; I <sup>2</sup> = 0%
Quality of the evidence (GRADE)	(1)+(2) Low <sup>1,2</sup> (1) Low <sup>3</sup> (2) Low <sup>1,2</sup>	(1) Moderate <sup>4</sup> (2)-(4) Low <sup>1,4</sup> (5) Very low <sup>1,5</sup>	Low <sup>3</sup>	(1)+(2) Very low <sup>1,5</sup> (1) Low <sup>5</sup> (2) Very low <sup>1,5</sup>
Number of studies/participants	(1)+(2) K = 2; N = 164	(1) K = 1; N = 63	K = 1; N = 64	(1)+(2) K = 2; N = 148

	(1) K = 1; N = 63 (2) K = 1; N = 101	(2)-(4) K = 1; N = 101 (5) K = 1; N = 100	(1) K = 1; N = 63 (2) K = 1; N = 85
Forest plot	1.11.3; Appendix 13		
<p>Note: <sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias – blinding is unclear in MARCUS2009 as paper states 'double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded, that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events &lt;300.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded due to very serious imprecision as number of events &lt;300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p>			

Tabulka 10.9. Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

Continued risperidone versus switch to placebo			
Outcome	Relapse rate after discontinuation	Time to relapse	Behaviour that challenges
Outcome measure	Number of participants showing >25% worsening in ABC Irritability and rated as 'worse/very much worse' on CGI-I	Time to relapse (in weeks)	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behaviour (4) Hyperactivity/Non-compliance (5) Inappropriate Speech
Study ID	RUPPRISPERIDONE2001 TROOST2005	TROOST2005	
Effect size (CI; p value)	RR 0.28 (0.12, 0.64; p = 0.003)	SMD 0.97 (0.11, 1.82; p = 0.03)	(1) <i>Irritability</i> SMD -0.74 (-1.58, 0.09; p = 0.08) (2) <i>Lethargy</i> SMD -0.58 (-1.40, 0.24; p = 0.16) (3) <i>Stereotypic Behaviour</i> SMD -0.02 (-0.82, 0.78; p = 0.95) (4) <i>Hyperactivity</i> SMD -0.23 (-1.03, 0.58; p = 0.58) (5) <i>Inappropriate Speech</i> SMD 0.00 (-0.80, 0.80; p = 1.00)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Chi <sup>2</sup> = 0.54, df = 1; p = 0.46; I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>	Moderate <sup>2</sup>	Low <sup>3</sup>
Number of studies/participants	K = 2; N = 56	K = 1; N = 24	K = 1; N = 24
Forest plot	1.11.5; Appendix 13		
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as number of events <300. <sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>3</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).			

Tabulka 10.10. Vliv antipsychotik na problémové chování jako přímý a nepřímý výstup

Risperidone versus haloperidol	
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC Total
Study ID	MIRAL2008
Effect size (CI; p value)	SMD -0.50 (-1.25, 0.26; p = 0.20)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 28
Forest plot	1.11.5; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious risk of bias - paper states 'Double-blind' but gives no further detail regarding who is blinded; that is, participant, parent, investigator, intervention administrator, outcome assessor. <sup>2</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

Tabulka 10.11. Vliv antivirotik na problémové chování jako přímý výstup

Amantadine hydrochloride versus placebo		
Outcome	Positive treatment response (parent-rated)	Positive treatment response (investigator-rated)
Outcome measure	Number of participants showing >25% improvement on ABC Irritability and/or hyperactivity	Number of participants rated as 'much improved/very improved' on CGI-I
Study ID	KING2001	
Effect size (CI; p value)	RR 1.29 (0.60, 2.74; p = 0.51)	RR 2.11 (0.88, 5.03; p = 0.09)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	Very low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 38	K = 1; N = 30
Forest plot	1.11.6; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as number of events <300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).		
<sup>2</sup> Downgraded for serious risk of bias - blinding of outcome assessor is not clear and trial funded by pharmaceutical company.		

Tabulka 10.12. Vliv nootropik na problémové chování jako přímý výstup

Comparison	Piracetam and risperidone versus placebo and risperidone
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC Total
Study ID	AKHONDZADEH2008
Effect size (CI; p value)	SMD -1.93 (-2.69, -1.16; p <0.00001)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	1.11.7; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.	

Tabulka 10.13. Vliv metylxantinů na problémové chování jako přímý výstup

Pentoxifylline and risperidone versus placebo and risperidone	
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behaviour (4) Hyperactivity/Non-compliance (5) Inappropriate Speech
Study ID	AKHONDZADEH2010
Effect size (CI; p value)	(1) Irritability SMD -1.71 (-2.44, -0.97; p <0.00001) (2) Lethargy SMD -1.69 (-2.42, -0.96; p <0.00001) (3) Stereotypic Behaviour SMD -1.55 (-2.27, -0.83; p <0.0001) (4) Hyperactivity SMD -1.14 (-1.81, -0.47; p = 0.0009) (5) Inappropriate Speech SMD -2.10 (-2.89, -1.31; p <0.00001)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	1.11.8; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.	

Tabulka 10.14. Vliv antagonistů opioidů na problematické chování jako přímý výstup

Naltrexone versus placebo	
Outcome	Positive treatment response
Outcome measure	Number of participants rated as 'much improved/very improved' on CGI-I
Study ID	CAMPBELL1993
Effect size (CI; p value)	RR 1.45 (0.74, 2.87; p = 0.28)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 41
Forest plot	1.11.9; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as number of events <300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).	

Tabulka 10.15. Vliv selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) na problémové chování jako nepřímý výstup

Atomoxetine versus placebo	
Outcome	Behaviour that challenges
Outcome measure	ABC subscales: (1) Irritability (2) Lethargy/Social Withdrawal (3) Stereotypic Behaviour (4) Hyperactivity/Non-compliance (5) Inappropriate Speech
Study ID	ELILILLY2009
Effect size (CI; p value)	(1) Irritability SMD -0.09 (-0.51, 0.32; p = 0.66) (2) Lethargy SMD -0.05 (-0.46, 0.37; p = 0.83) (3) Stereotypic Behaviour SMD 0.00 (-0.42, 0.42; p = 1.00) (4) Hyperactivity SMD -0.19 (-0.61, 0.22; p = 0.36) (5) Inappropriate Speech SMD -0.22 (-0.64, 0.19; p = 0.29)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Low <sup>1</sup> (2)-(3) Moderate <sup>2</sup> (4)-(5) Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	(1)-(3) K = 1; N = 89 (4) K = 1; N = 88 (5) K = 1; N = 89
Forest plot	1.11.10; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.	

## Příloha E11

Klinická otázka 15: Jaké farmakologické intervence ovlivňují komorbidní psychiatrické poruchy u dětí a dospívajících s autismem?

Tabulka 11.1. Vliv SNRI na ADHD jako přímý výstup

Atomoxetine versus placebo					
Outcome	Hyperactivity	ADHD symptoms	Inattention	Oppositional	Improvement in ADHD symptoms
Outcome measure	(1) Parent-rated (ABC: Hyperactivity and Non-compliance) (2) Teacher-rated (CTRS-R-S: Hyperactivity)	(1) Parent-rated (ADHD-RS: total) (2) Teacher-rated (CTRS-R-S: ADHD)	CTRS-R-S: Cognitive/Attention	CTRS-R-S: Oppositional	CGI-ADHD-I
Study ID	ELILILLY2009				
Effect size (CI; p value)	(1) Parent-rated SMD -0.19 (-0.61, 0.22; p = 0.36) (2) Teacher-rated SMD -0.12 (-0.59, 0.34; p = 0.60)	(1) Parent-rated SMD -0.48 (-0.90, -0.06; p = 0.02) (2) Teacher-rated SMD -0.15 (-0.61, 0.31; p = 0.53)	SMD 0.37 (-0.11, 0.84; p = 0.13)	SMD 0.10 (-0.36, 0.56; p = 0.67)	SMD -0.39 (-0.81, 0.03; p = 0.07)
Heterogeneity (I <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable				
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>		(1) Moderate <sup>2</sup> (2) Low <sup>1</sup>	Low <sup>1</sup>	
Number of studies/participants	(1) K = 1; N = 88 (2) K = 1; N = 72	(1) K = 1; N = 90 (2) K = 1; N = 72	K = 1; N = 70	K = 1; N = 72	K = 1; N = 89
Forest plot	1.26.1; Appendix 13				
Notes. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).					
<sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.					

## Příloha E12

Klinická otázka 16: Jaké farmakologické intervence ovlivňují poruchy spánku u dětí a dospívajících s autismem?

Tabulka E12.1. Vliv melatoninu na problémy se spánkem jako přímý výstup

Melatonin versus placebo						
Outcome	Sleep problems	Positive sleep behaviour	Sleep problems	Sleep onset latency	Total sleep time	Positive treatment response
Outcome measure	Actigraph: (1) Sleep onset latency (2) Wake after sleep onset (3) Nap time (4) Bedtime	Actigraph: (1) Total sleep time (2) Sleep efficiency	CSHQ: (1) Total score (2) Bedtime resistance (3) Sleep onset delay (4) Sleep anxiety (5) Night-wakings (6) Sleep duration (7) Parasomnias (8) Sleep-disordered breathing (9) Daytime sleepiness	Sleep diary: Sleep onset latency	Sleep diary: total sleep time	(1) Sleep onset latency: Number of participants who showed sleep onset latency <30 minutes or reduction of sleep onset latency ≥50% based on actigraph data (2) Sleep efficiency: Number of participants who showed ≥85% for sleep efficiency based on actigraph data
Study ID	CORTESI2012		GRINGRAS2012		CORTESI2012	
Effect size (CI; p value)	(1) Sleep onset latency SMD -1.23 (-1.75, -0.70; p <0.00001) (2) Wake after sleep onset SMD -0.82 (-1.32, -0.31; p = 0.001) (3) Nap time SMD -0.57 (-1.06, -0.08; p = 0.02) (4) Bedtime SMD	(1) Total sleep time SMD 1.45 (0.90, 1.99; p <0.00001) (2) Sleep efficiency SMD 2.47 (1.82, 3.12; p <0.00001)	(1) Total score SMD -1.81 (-2.39, -1.23; p <0.00001) (2) Bedtime resistance SMD -1.72 (-2.29, -1.15; p <0.00001) (3) Sleep onset delay SMD -1.58 (-2.14, -1.03; p <0.00001) (4) Sleep anxiety SMD -0.37 (-0.86,	SMD -0.76 (-1.35, -0.18; p = 0.01)	SMD 0.15 (-0.43, 0.72; p = 0.62)	(1) Sleep onset latency RR 25.46 (1.58, 411.30; p = 0.02) (2) Sleep efficiency RR 51.11 (1.94, 498.04; p = 0.02)

	-1.08 (-1.60, -0.56; p <0.0001)		0.12; p = 0.14) (5) <i>Night-wakings</i> SMD -2.88 (-3.58, -2.18; p <0.00001) (6) <i>Sleep duration</i> SMD -1.39 (-1.93, -0.85; p <0.00001) (7) <i>Parasomnias</i> SMD 0.11 (-0.37, 0.60; p = 0.65) (8) <i>Sleep-disordered breathing</i> SMD -0.11 (-0.59, 0.38; p = 0.66) (9) <i>Daytime sleepiness</i> SMD -0.72 (-1.21, -0.22; p = 0.005)			
<i>Heterogeneity (I<sup>2</sup>; p value; P)</i>	Not applicable					
<i>Quality of the evidence (GRADE)</i>	Moderate <sup>1</sup>	(1)-(3) Moderate <sup>1</sup> (4) Low <sup>2</sup> (5)-(6) Moderate <sup>1</sup> (7)-(8) Low <sup>2</sup> (9) Moderate <sup>1</sup>	Moderate <sup>1</sup>	Low <sup>2</sup>	Moderate <sup>3</sup>	
<i>Number of studies/participants</i>	K = 1; N = 66		K = 1; N = 49	K = 1; N = 47	K = 1; N = 66	
<i>Forest plot</i>	1.28.2; Appendix 13					
<i>Note.</i> <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>2</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>3</sup> Downgraded due to serious imprecision as number of events <300.						

Tabulka E12.2. Kombinace kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu při problémech se spánkem jako přímý výstup

Melatonin versus CBT				
<i>Outcome</i>	Sleep problems	Positive sleep behaviour	Sleep problems	Positive treatment response
<i>Outcome measure</i>	Actigraph: (1) Sleep onset latency (2) Wake after sleep onset (3) Nap time (4) Bedtime	Actigraph: (1) Total sleep time (2) Sleep efficiency	CSHQ: (1) Total score (2) Bedtime resistance (3) Sleep onset delay (4) Sleep anxiety (5) Night-wakings (6) Sleep duration (7) Parasomnias (8) Sleep-disordered breathing (9) Daytime sleepiness	(1) Sleep onset latency: Number of participants who showed sleep onset latency <30 minutes or reduction of sleep onset latency ≥50% based on actigraph data (2) Sleep efficiency: Number of participants who showed ≥85% for sleep efficiency based on actigraph data
<i>Study ID</i>	CORTESI2012			
<i>Effect size (CI; p value)</i>	(1) <i>Sleep onset latency</i> SMD -0.54 (-1.03, -0.05; p = 0.03) (2) <i>Wake after sleep onset</i> SMD -0.73 (-1.22, -0.23; p = 0.004) (3) <i>Nap time</i> SMD 0.16 (-0.32, 0.64; p = 0.51) (4) <i>Bedtime</i> SMD -0.23 (-0.71, 0.25; p = 0.34)	(1) <i>Total sleep time</i> SMD 0.76 (0.26, 1.26; p = 0.003) (2) <i>Sleep efficiency</i> SMD 0.89 (0.39, 1.40; p = 0.0005)	(1) <i>Total score</i> SMD -0.94 (-1.45, -0.44; p = 0.0003) (2) <i>Bedtime resistance</i> SMD -0.50 (-0.99, -0.01; p = 0.04) (3) <i>Sleep onset delay</i> SMD -0.65 (-1.14, -0.15; p = 0.01) (4) <i>Sleep anxiety</i> SMD 0.02 (-0.46, 0.50; p = 0.92) (5) <i>Night-wakings</i> SMD -1.86 (-2.44, -1.28; p <0.00001) (6) <i>Sleep duration</i> SMD -1.74 (-2.31, -1.18; p <0.00001) (7) <i>Parasomnias</i> SMD -0.23 (-0.71, 0.25; p = 0.35) (8) <i>Sleep-disordered breathing</i> SMD -0.11 (-0.59, 0.37; p = 0.65)	(1) <i>Sleep onset latency</i> RR 4.21 (1.32, 13.42; p = 0.02) (2) <i>Sleep efficiency</i> RR 5.18 (1.66, 16.13; p = 0.005)

			(9) Daytime sleepiness SMD - 0.26 (-0.74, 0.22; p = 0.29)	
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	(1)-(2) Moderate <sup>1</sup> (3)-(4) Low <sup>2</sup>	Moderate <sup>1</sup>	(1)-(6) Low <sup>1,3</sup> (7)-(9) Very low <sup>2,3</sup>	Moderate <sup>4</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 67			
Forest plot	1.28.2; Appendix 13			
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.  <sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  <sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants non-blind, and high risk of detection bias as parent-completed and parents non-blind and involved in the intervention.  <sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events &lt;300.</p>				

Tabulka E12.3 Kombinace kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu při problémech se spánkem jako přímý výstup

Outcome	COMB versus placebo			
	Sleep problems	Positive sleep behaviour	Sleep problems	Positive treatment response
Outcome measure	Actigraph: (1) Sleep onset latency (2) Wake after sleep onset (3) Nap time (4) Bedtime	Actigraph: (1) Total sleep time (2) Sleep efficiency	CSHQ: (1) Total score (2) Bedtime resistance (3) Sleep onset delay (4) Sleep anxiety (5) Night-wakings (6) Sleep duration	(1) Sleep onset latency: Number of participants who showed sleep onset latency <30 minutes or reduction of sleep onset latency ≥50% based on

			(7) Parasomnias (8) Sleep-disordered breathing (9) Daytime sleepiness	actigraph data (2) Sleep efficiency: Number of participants who showed ≥85% for sleep efficiency based on actigraph data
<i>Study ID</i>	CORTESEI2012			
<i>Effect size (CI, p value)</i>	(1) Sleep onset latency SMD -1.80 (-2.44, -1.29; p <0.00001) (2) Wake after sleep onset SMD -1.29 (-1.82, -0.76; p <0.00001) (3) Nap time SMD -0.95 (-1.45, -0.44; p = 0.0003) (4) Bedtime SMD -1.32 (-1.85, -0.79; p <0.00001)	(1) Total sleep time SMD 2.33 (1.70, 2.96; p <0.00001) (2) Sleep efficiency SMD 2.80 (2.12, 3.49; p <0.00001)	(1) Total score SMD -4.44 (-5.35, -3.53; p <0.00001) (2) Bedtime resistance SMD -3.34 (-4.09, -2.58; p <0.00001) (3) Sleep onset delay SMD -2.21 (-2.82, -1.59; p <0.00001) (4) Sleep anxiety SMD -1.74 (-2.30, -1.17; p <0.00001) (5) Night-wakings SMD -3.96 (-4.80, -3.12; p <0.00001) (6) Sleep duration SMD -1.73 (-2.29, -1.16; p <0.00001) (7) Parasomnias SMD -0.16 (-0.64, 0.32; p = 0.51) (8) Sleep-disordered breathing SMD 0.03 (-0.45, 0.51; p = 0.91) (9) Daytime sleepiness SMD -1.15 (-1.67, -0.63; p <0.0001)	(1) Sleep onset latency RR 55.92 (3.56, 878.39; p = 0.004) (2) Sleep efficiency RR 41.25 (2.60, 653.27; p = 0.008)
<i>Heterogeneity (Chi<sup>2</sup>; p value; I<sup>2</sup>)</i>	Not applicable			
<i>Quality of the evidence (GRADE)</i>	Moderate <sup>1</sup>	(1)-(6) Low <sup>1,2</sup> (7)-(8) Very low <sup>2,3</sup> (9) Low <sup>1,2</sup>	Moderate <sup>4</sup>	
<i>Number of studies/participants</i>	K = 1; N = 67			
<i>Forest plot</i>	1.28.3; Appendix 13			
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.  <sup>2</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants non-blind, and high risk of detection bias as parent-completed and parents non-blind and involved in the intervention.  <sup>3</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and</p>				

measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  
<sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events <300.

**Tabulka E12.4. Kombinace kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu při problémech se spánkem jako přímý výstup**

Outcome	COMB versus CBT-only			
	Sleep problems	Positive sleep behaviour	Sleep problems	Positive treatment response
Outcome measure	Actigraph: (1) Sleep onset latency (2) Wake after sleep onset (3) Nap time (4) Bedtime	Actigraph: (1) Total sleep time (2) Sleep efficiency	CSHQ: (1) Total score (2) Bedtime resistance (3) Sleep onset delay (4) Sleep anxiety (5) Night-wakings (6) Sleep duration (7) Parasomnias (8) Sleep-disordered breathing (9) Daytime sleepiness	(1) Sleep onset latency: Number of participants who showed sleep onset latency <30 minutes or reduction of sleep onset latency ≥50% based on actigraph data (2) Sleep efficiency: Number of participants who showed ≥85% for sleep efficiency based on actigraph data
Study ID	CORTESI2012			
Effect size (CI; p value)	(1) Sleep onset latency SMD -1.15 (-1.67, -0.64; p <0.0001) (2) Wake after sleep onset SMD -1.40 (-1.94, -0.87; p <0.0001) (3) Nap time SMD -0.13 (-0.61, 0.35; p = 0.59) (4) Bedtime SMD -0.47 (-0.95, 0.01; p = 0.06)	(1) Total sleep time SMD 1.46 (0.93, 2.00; p <0.00001) (2) Sleep efficiency SMD 1.33 (0.81, 1.86; p <0.00001)	(1) Total score SMD -3.10 (-3.61, -2.38; p <0.00001) (2) Bedtime resistance SMD -1.70 (-2.26, -1.14; p <0.00001) (3) Sleep onset delay SMD -1.23 (-1.75, -0.71; p <0.00001) (4) Sleep anxiety SMD -1.55 (-2.10, -1.01; p <0.00001) (5) Night-wakings SMD -2.66 (-3.32, -2.00; p <0.00001) (6) Sleep duration SMD -2.09 (-2.68, -1.49; p <0.00001) (7) Parasomnias SMD -0.48 (-0.96, 0.00; p = 0.05) (8) Sleep-	(1) Sleep onset latency RR 9.43 (3.18, 27.97; p <0.0001) (2) Sleep efficiency RR 6.91 (2.28, 20.95; p = 0.0006)

				disordered breathing SMD 0.03 (-0.45, 0.50; p = 0.91) (9) Daytime sleepiness SMD -0.61 (-1.09, -0.12; p = 0.01)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	(1)-(2) Moderate <sup>1</sup> (3)-(4) Low <sup>2</sup>	Moderate <sup>1</sup>	Low <sup>1,3</sup>	Moderate <sup>4</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 68			
Forest plot	1.28.3; Appendix 13			
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.  <sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  <sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants non-blind, and high risk of detection bias as parent-completed and parents non-blind and involved in the intervention.  <sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events &lt;300.</p>				

**Tabulka E12.5 Kombinace kognitivně-behaviorální intervence a melatoninu při problémech se spánkem jako přímý výstup**

Outcome	COMB versus melatonin-only			
	Sleep problems	Positive sleep behaviour	Sleep problems	Positive treatment response
Outcome measure	Actigraph: (1) Sleep onset latency (2) Wake after sleep onset (3) Nap time (4) Bedtime	Actigraph: (1) Total sleep time (2) Sleep efficiency	CSHQ: (1) Total score (2) Bedtime resistance (3) Sleep onset delay (4) Sleep anxiety (5) Night-wakings (6) Sleep duration (7) Parasomnias (8) Sleep-disordered breathing (9) Daytime sleepiness	(1) Sleep onset latency: Number of participants who showed sleep onset latency <30 minutes or reduction of sleep onset latency ≥50% based on actigraph data (2) Sleep efficiency: Number of participants who showed ≥85% for sleep efficiency based on actigraph data
Study ID	CORTESEI2012			
Effect size (CI; p value)	(1) Sleep onset latency SMD -0.59 (-1.07, -0.11; p = 0.02) (2) Wake after sleep	(1) Total sleep time SMD 0.61 (0.13, 1.10; p = 0.01) (2) Sleep efficiency	(1) Total score SMD -1.42 (-1.95, -0.89; p <0.00001) (2) Bedtime resistance SMD -	(1) Sleep onset latency RR 2.24 (1.43, 3.51; p = 0.0004) (2) Sleep efficiency

	onset SMD -0.68 (-1.17, -0.19; p = 0.006) (3) Nap time SMD -0.27 (-0.75, 0.20; p = 0.26) (4) Bedtime SMD -0.22 (-0.69, 0.25; p = 0.36)	SMD 0.42 (-0.06, 0.90; p = 0.08)	1.10 (-1.61, -0.59; p < 0.0001) (3) Sleep onset delay SMD -0.57 (-1.06, -0.09; p = 0.02) (4) Sleep anxiety SMD -1.33 (-1.85, -0.80; p < 0.00001) (5) Night-wakings SMD -0.60 (-1.08, -0.12; p = 0.01) (6) Sleep duration SMD -0.44 (-0.92, 0.03; p = 0.07) (7) Parasomnias SMD -0.27 (-0.74, 0.21; p = 0.27) (8) Sleep-disordered breathing SMD 0.09 (-0.38, 0.56; p = 0.70) (9) Daytime sleepiness SMD -0.27 (-0.74, 0.21; p = 0.27)	RR 1.34 (0.86, 2.07; p = 0.20)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	(1)-(2) Moderate <sup>1</sup> (3)-(4) Low <sup>2</sup>	(1) Moderate <sup>1</sup> (2) Low <sup>2</sup>	(1)-(5) Low <sup>1,3</sup> (6)-(9) Very low <sup>2,3</sup>	(1) Moderate <sup>4</sup> (2) Low <sup>5</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 69			
Forest plot	1.28.3; Appendix 13			
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt; 400.  <sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt; 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  <sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants non-blind, and high risk of detection bias as parent-completed and parents non-blind and involved in the intervention.  <sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as number of events &lt; 300.  <sup>5</sup>Downgraded due to very serious imprecision as number of events &lt; 300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p>				

Tabulka E12.6 Vliv SNRI na problémy se spánkem jako nepřímý výstup

Atomoxetine versus placebo			
Outcome	Time to fall asleep	Total hours of sleep	Sleep problems
Outcome measure	Sleep Measure Scale (study-specific)		Sleep Measure Scale (study-specific)
			subscales: (1) Difficulty falling asleep (2) Quality of sleep (3) Functional outcome during the day
Study ID	ELILILLY2009		
Effect size (CI; p value)	SMD -0.29 (-0.70, 0.13; p = 0.18)	SMD -0.13 (-0.55, 0.29; p = 0.54)	(1) Difficulty falling asleep SMD 0.17 (-0.24, 0.59; p = 0.42) (2) Quality of sleep SMD -0.23 (-0.65, 0.18; p = 0.27) (3) Functional outcome during the day SMD -0.18 (-0.60, 0.24; p = 0.40)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable		
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>		
Number of studies/participants	K = 1; N = 89		
Forest plot	1.28.4; Appendix 13		
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).			

## Tabulky důkazů pro doporučení o biomedicínských intervencích

### Příloha E13

#### Klinická otázka č. 17

Jaké biomedicínské intervence zlepšují jádrové příznaky autismu u dětí a dospívajících?

Tabulka E13.1. Přehled studií: Biomedicínské intervence zaměřené na celkové autistické chování

	Acupressure versus waitlist	Acupuncture/electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only	Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture	Qigong massage training versus waitlist
No. trials (N)	1 (32)	2 (66)	2 (109)	2 (112)
Study IDs	CHAN2009	(1) WONG2002 (2) WONG2008	(1) WONG2010A (2) WONG2010B	(1) SILVA2009 (2) SILVA2011B
Study design	RCT	(1) RCT (2) RCT (crossover)	(1)-(2) RCT	(1)-(2) RCT
% female	19	(1) 3 (2) 6	(1) 14 (2) 15	(1) 20 (2) 30
Mean age (years)	6.9	(1) 7.2 (2) 7.5	(1) 6.1 (2) 9.3	(1) 5.0 (2) 4.8
IQ	85.4 (assessed using Test of Non-verbal Intelligence, TONI, Brown et al., 1992)	(1)-(2) Not reported	(1) 62.4 (assessed using the Griffiths Mental Developmental Scale [GMD5]; Griffiths, 1954) (2) Not reported	(1)-(2) Not reported
Dose/intensity (mg/weeks)	5 hours/30 sessions (0.8 hours/week; 5 sessions/week)	(1) 0.2 hours/40 sessions (0.02 hours/week; 5 sessions/week) (2) 12 hours/24 sessions (1.5 hours/week; 3 sessions/week)	(1) 0.2 hours/40 sessions (0.02 hours/week; 5 sessions/week) (2) 6 hours/12 sessions (1.5 hours week; 3 sessions/week)	(1) Planned intensity: children were to be seen by the therapists 20 times and parents were required to give children daily massages. No information regarding the duration of the massages or actual intensity reported (2) 29.75 hours/119 sessions (1.75 hours/week; 7 sessions/week)
Setting	Not reported	(1)-(2) Not reported	(1) Not reported (2) Hospital	(1) Not reported (2) Home-based
Length of treatment (weeks)	6	(1)-(2) 8	(1) 8 (2) 4	(1) 22 (2) 17
Continuation phase (length and inclusion criteria)	6	(1)-(2) 8	(1) 8 (2) 4	(1) 44 (including 5-month post-intervention follow-up) (2) 17

Tabulka E13.2. Souhrn důkazů: Biomedicínské intervence zaměřené na celkové autistické chování

	Acupressure versus waitlist	Acupuncture/electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only			Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture	
Outcome	Overall autistic behaviours (direct outcome)				Overall autistic behaviours (indirect outcome)	Positive treatment response (indirect outcome)
Outcome measure	Parent's Rating Questionnaire (study-specific) (1) Total score (2) Language (3) Social interaction (4) Stereotyped behaviour (5) Motor functioning	ATEC (1) Total score (2) Speech/Language/Communication (3) Sociability (4) Sensory/Cognitive Awareness (5) Health/Physical/Behavior	RF-RLRS (1) Total score (2) Motor (3) Social (4) Affective (5) Sensory (6) Language	CGI (1) Total score (2) Response to social interaction (3) Social initiation (4) Use of speech (5) Repetitive behaviour (6) Behaviour problem (7) Activity level (8) Sleep problem (9) Digestive problem	RF-RLRS (change scores) (1) Total score (2) Motor (3) Social (4) Affective (5) Sensory (6) Language	Number of participants showing (1) much improvement or (2) minimal improvement in autistic behaviours according to the CGI-I
Study ID	CHAN2009	WONG2008	WONG2002 WONG2008	(1) WONG2008 (2)-(9) WONG2002	WONG2010A WONG2010B	WONG2010B
Effect size (CI; p value)	(1) Total score SMD 0.92 (0.19, 1.66; p = 0.01)	(1) Total score SMD 0.25 (-0.41, 0.90; p = 0.46) (2) Speech/Language/	(1) Total score SMD 0.28 (-0.21, 0.77; p = 0.27)	(1) Total score SMD -0.90 (-1.58, -0.21; p = 0.01)	(1) Total score SMD -0.30 (-0.69, 0.09; p = 0.13)	(1) Much improvement RR 5.83 (0.77, 44.28; p = 0.09)

	(2) <i>Language SMD</i> 1.33 (0.55, 2.10; p = 0.0008) (3) <i>Social interaction SMD</i> 0.98 (0.24, 1.72; p = 0.009) (4) <i>Stereotyped behaviour SMD</i> 0.23 (-0.47, 1.15; p = 0.52) (5) <i>Motor functioning SMD</i> 0.45 (-0.25, 1.15; p = 0.21)	<i>Communication SMD</i> -0.06 (-0.71, 0.59; p = 0.86) (3) <i>Sociability SMD</i> 0.14 (-0.51, 0.80; p = 0.67) (4) <i>Sensory/Cognitive Awareness SMD</i> 0.42 (-0.24, 1.08; p = 0.21) (5) <i>Health/Physical/Behavior SMD</i> 0.18 (-0.47, 0.84; p = 0.59)	(2) <i>Motor SMD</i> 0.16 (-0.33, 0.64; p = 0.52) (3) <i>Social SMD</i> -0.20 (-0.69, 0.28; p = 0.41) (4) <i>Affective SMD</i> 0.17 (-0.32, 0.66; p = 0.49) (5) <i>Sensory SMD</i> 0.12 (-0.36, 0.61; p = 0.62) (6) <i>Language SMD</i> 0.35 (-0.13, 0.84; p = 0.15)	(2) <i>Response to social interaction SMD</i> -0.20 (-0.91, 0.52; p = 0.59) (3) <i>Social initiation SMD</i> -0.10 (-0.81, 0.62; p = 0.79) (4) <i>Use of speech SMD</i> Not estimable (5) <i>Repetitive behaviour SMD</i> -1.11 (-1.88, -0.33; p = 0.005) (6) <i>Behaviour problem SMD</i> Not estimable (7) <i>Activity level SMD</i> Not estimable (8) <i>Sleep problem SMD</i> Not estimable (9) <i>Digestive problem SMD</i> Not estimable	(2) <i>Motor SMD</i> -0.11 (-0.49, 0.28; p = 0.58) (3) <i>Social SMD</i> -0.16 (-0.55, 0.22; p = 0.41) (4) <i>Affective SMD</i> -0.27 (-0.66, 0.11; p = 0.17) (5) <i>Sensory SMD</i> -0.10 (-0.48, 0.29; p = 0.62) (6) <i>Language SMD</i> -0.32 (-0.70, 0.07; p = 0.11)	(2) <i>Minimal improvement</i> RR 1.19 (0.77, 1.83; p = 0.43)
<i>Heterogeneity (chi<sup>2</sup>; p value; I<sup>2</sup>)</i>	Not applicable		(1) Chi <sup>2</sup> = 2.42, df = 1; p = 0.12; I <sup>2</sup> = 59% (2) Chi <sup>2</sup> = 0.48, df = 1; p = 0.49; I <sup>2</sup> = 0% (3) Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 1; p = 0.54; I <sup>2</sup> = 0% (4) Chi <sup>2</sup> = 1.20, df = 1; p = 0.27; I <sup>2</sup> = 17% (5) Chi <sup>2</sup> = 2.52, df = 1; p = 0.11; I <sup>2</sup> = 60% (6) Chi <sup>2</sup> = 0.11, I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 1; p = 0.54; I <sup>2</sup> = 0% (2) Chi <sup>2</sup> = 1.83, df = 1; p = 0.18; I <sup>2</sup> = 45% (3) Chi <sup>2</sup> = 0.22, df = 1; p = 0.64; I <sup>2</sup> = 0% (4) Chi <sup>2</sup> = 0.33, df = 1; p = 0.57; I <sup>2</sup> = 0% (5) Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1; p = 0.99; I <sup>2</sup> = 0% (6) Chi <sup>2</sup> = 0.01, I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable

			df = 1; p = 0.74; I <sup>2</sup> = 0%		df = 1; p = 0.91; I <sup>2</sup> = 0%	
<i>Quality of the evidence (GRADE)</i>	(1)-(3) Low <sup>1,2</sup> (4)-(5) Very low <sup>1,3</sup>	Very low <sup>3,4</sup>	(1) Very low <sup>3,4,5</sup> (2)-(4) Very low <sup>3,4</sup> (5) Very low <sup>3,4,5</sup> (6) Very low <sup>3,4</sup>	(1) Low <sup>2,4</sup> (2)-(3) Very low <sup>3,4</sup> (4) Not applicable (5) Low <sup>2,4</sup> (6)-(9) Not applicable	(1) Very low <sup>3,6</sup> (2) Very low <sup>2,5,6</sup> (3)-(4) Very low <sup>3,6</sup> (5) Low <sup>2,6</sup> (6) Very low <sup>3,6</sup>	Very low <sup>6,7</sup>
<i>Number of studies/participants</i>	K = 1; N = 32	K = 1; N = 36	(1) K = 2; N = 65 (2)-(6) K = 2; N = 66	(1) K = 1; N = 36 (2)-(9) K = 1; N = 30	K = 2; N = 105	K = 1; N = 55
<i>Forest plot</i>	1.7.1: Appendix 13					
<p>Note. SMDs were not estimable where either group standard deviation was zero.</p> <p><sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as participants and intervention administrators were non-blind, and high risk of detection bias as outcome measure was parent-rated and parents were non-blind.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt; 400.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for very serious imprecision as N &lt; 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants were non-blind and potential for care confounds as the conventional education programme differed for each participant which may introduce bias. There was also an unclear risk of detection bias as although all outcomes were measured by blinded assessors, some outcomes involved input from parents who were not blind to treatment allocation or confounding variables and systematic review from which data was extracted does not report which outcome measures relied on non-blind parental report.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded for serious inconsistency due to moderate to substantial heterogeneity.</p> <p><sup>6</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as trial protocol for WONG2010B states that follow-up measurements will be taken but these are not reported.</p> <p><sup>7</sup>Downgraded for very serious imprecision as number of events &lt; 300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p>						

Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture							
Outcome	Positive treatment response for social relatedness (indirect outcome)	Positive treatment response for non-verbal and verbal communication (indirect outcome)	Positive treatment response for stereotypy interest and behaviour (indirect outcome)	Positive treatment response for cognition (indirect outcome)	Positive treatment response for motor abnormalities (indirect outcome)	Positive treatment response for other parent-reported changes (indirect outcome)	
Outcome measure	Number of participants rated 'better than before' based on parental report (study-specific)						
Study ID	WVONG2010B						
Effect size (CI; p value)	(1) Social response RR 0.67 (0.20, 2.22; p = 0.51) (2) Social initiation RR 12.58 (0.75, 209.98; p = 0.08) (3) Eye contact RR 1.46 (0.48, 4.42; p = 0.50) (4) Share RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43) (5) Curiosity RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43) (6) Patience RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57)	(1) Expressive language RR 1.26 (0.58, 2.75; p = 0.57) (2) Receptive language RR 2.83 (1.22, 6.59; p = 0.02) (3) Pointing RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57) (4) Imitation RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57)	(1) Temper RR 1.33 (0.50, 3.56; p = 0.57) (2) Compulsive behaviour RR 0.83 (0.05, 12.66; p = 0.90) (3) Adaptation to change RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43)	(1) Memory RR 0.42 (0.04, 4.33; p = 0.46) (2) Learning ability RR 0.83 (0.13, 5.50; p = 0.85)	(1) Motor skill RR 9.23 (0.53, 159.14; p = 0.13) (2) Coordination RR 3.33 (0.78, 14.29; p = 0.11) (3) Drooling RR 1.67 (0.16, 17.32; p = 0.67)	(1) Appetite RR 2.50 (0.28, 22.56; p = 0.41) (2) Attention span RR 15.94 (0.97, 260.91; p = 0.05) (3) Sleeping pattern RR 1.94 (0.56, 6.75; p = 0.29) (4) 'Crawly' RR 1.67 (0.16, 17.32; p = 0.67)	
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable						
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>	(1) Very low <sup>1,2</sup> (2) Low <sup>2,3</sup> (3)-(4) Very low <sup>1,2</sup>	Very low <sup>1,2</sup>				
Number of studies/	K = 1; N = 55	(1) K = 1; N = 54	K = 1; N = 55				
participants		(2)-(4) K = 1; N = 55					
Forest plot	1.7.1: Appendix 13						
<p>Not. <sup>1</sup>Downgraded for very serious imprecision as number of events &lt;300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as trial protocol for WVONG2010B states that follow-up measurements will be taken but these are not reported.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious imprecision as number of events &lt;300.</p>							

**Tabulka E13.3. Přehled studií: Vliv doplňkových terapií na celkové autistické chování**

	Acupressure versus waitlist	Acupuncture/electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only	Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture	Qigong massage training versus waitlist
No. trials (N)	1 (32)	2 (66)	2 (109)	2 (112)
Study IDs	CHAN2009	(1) WONG2002 (2) WONG2008	(1) WONG2010A (2) WONG2010B	(1) SILVA2009 (2) SILVA2011B
Study design	RCT	(1) RCT (2) RCT (crossover)	(1)-(2) RCT	(1)-(2) RCT
% female	19	(1) 3 (2) 6	(1) 14 (2) 15	(1) 20 (2) 30
Mean age (years)	6.9	(1) 7.2 (2) 7.5	(1) 6.1 (2) 9.3	(1) 5.0 (2) 4.8
IQ	85.4 (assessed using Test of Non-verbal Intelligence, TONI, Brown et al., 1992)	(1)-(2) Not reported	(1) 62.4 (assessed using the Griffiths Mental Developmental Scale [GMD5]; Griffiths, 1954) (2) Not reported	(1)-(2) Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	5 hours/30 sessions (0.8 hours/week; 5 sessions/week)	(1) 0.2 hours/40 sessions (0.02 hours/week; 5 sessions/week) (2) 12 hours/24 sessions (1.5 hours/week; 3 sessions/week)	(1) 0.2 hours/40 sessions (0.02 hours/week; 5 sessions/week) (2) 6 hours/12 sessions (1.5 hours/week; 3 sessions/week)	(1) Planned intensity: children were to be seen by the therapists 20 times and parents were required to give children daily massages. No information regarding the duration of the massages or actual intensity reported (2) 29.75 hours/119 sessions (1.75 hours/week; 7 sessions/week)
Setting	Not reported	(1)-(2) Not reported	(1) Not reported (2) Hospital	(1) Not reported (2) Home-based
Length of treatment (weeks)	6	(1)-(2) 8	(1) 8 (2) 4	(1) 22 (2) 17
Continuation phase (length and inclusion criteria)	6	(1)-(2) 8	(1) 8 (2) 4	(1) 44 (including 5-month post-intervention follow-up) (2) 17

**Tabulka E13.4. Souhrn důkazů: Vliv doplňkových terapií (akupunktura) na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Acupressure versus waitlist	Acupuncture/electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only			Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture	
Outcome	Overall autistic behaviours (direct outcome)				Overall autistic behaviours (indirect outcome)	Positive treatment response (indirect outcome)
Outcome measure	Parent's Rating Questionnaire (study-specific) (1) Total score (2) Language (3) Social interaction (4) Stereotyped behaviour (5) Motor functioning	ATEC (1) Total score (2) Speech/Language/Communication (3) Sociability (4) Sensory/Cognitive Awareness (5) Health/Physical/Behavior	RF-RLRS (1) Total score (2) Motor (3) Social (4) Affective (5) Sensory (6) Language	CGI (1) Total score (2) Response to social interaction (3) Social initiation (4) Use of speech (5) Repetitive behaviour (6) Behaviour problem (7) Activity level (8) Sleep problem (9) Digestive problem	RF-RLRS (change scores) (1) Total score (2) Motor (3) Social (4) Affective (5) Sensory (6) Language	Number of participants showing (1) much improvement or (2) minimal improvement in autistic behaviours according to the CGI-I
Study ID	CHAN2009	WONG2008	WONG2002 WONG2008	(1) WONG2008 (2)-(9) WONG2002	WONG2010A WONG2010B	WONG2010B
Effect size (CI; p value)	(1) Total score SMD 0.92 (0.19, 1.66; p = 0.01)	(1) Total score SMD 0.25 (-0.41, 0.90; p = 0.46) (2) Speech/Language/	(1) Total score SMD 0.28 (-0.21, 0.77; p = 0.27)	(1) Total score SMD -0.90 (-1.58, -0.21; p = 0.01)	(1) Total score SMD -0.30 (-0.69, 0.09; p = 0.13)	(1) Much improvement RR 5.83 (0.77, 44.28; p = 0.09)

	(2) <i>Language</i> SMD 1.33 (0.55, 2.10; p = 0.0008) (3) <i>Social interaction</i> SMD 0.98 (0.24, 1.72; p = 0.0009) (4) <i>Stereotyped behaviour</i> SMD 0.23 (-0.47, 0.92; p = 0.52) (5) <i>Motor functioning</i> SMD 0.45 (-0.25, 1.15; p = 0.21)	<i>Communication</i> SMD -0.06 (-0.71, 0.59; p = 0.86) (3) <i>Sociability</i> SMD 0.14 (-0.51, 0.80; p = 0.67) (4) <i>Sensory/Cognitive Awareness</i> SMD 0.42 (-0.24, 1.08; p = 0.21) (5) <i>Healthy/Physical/Behavior</i> SMD 0.18 (-0.47, 0.84; p = 0.59)	(2) <i>Motor</i> SMD 0.16 (-0.33, 0.64; p = 0.52) (3) <i>Social</i> SMD -0.20 (-0.69, 0.28; p = 0.41) (4) <i>Affective</i> SMD 0.17 (-0.32, 0.66; p = 0.49) (5) <i>Sensory</i> SMD 0.12 (-0.36, 0.61; p = 0.62) (6) <i>Language</i> SMD 0.35 (-0.13, 0.84; p = 0.15)	(2) <i>Response to social interaction</i> SMD -0.20 (-0.91, 0.52; p = 0.59) (3) <i>Social initiation</i> SMD -0.10 (-0.81, 0.62; p = 0.79) (4) <i>Use of speech</i> SMD Not estimable (5) <i>Repetitive behaviour</i> SMD -1.11 (-1.88, -0.33; p = 0.005) (6) <i>Behaviour problem</i> SMD Not estimable (7) <i>Activity level</i> SMD Not estimable (8) <i>Sleep problem</i> SMD Not estimable (9) <i>Digestive problem</i> SMD Not estimable	(2) <i>Motor</i> SMD -0.11 (-0.49, 0.28; p = 0.58) (3) <i>Social</i> SMD -0.16 (-0.55, 0.22; p = 0.41) (4) <i>Affective</i> SMD -0.27 (-0.66, 0.11; p = 0.17) (5) <i>Sensory</i> SMD -0.10 (-0.48, 0.29; p = 0.62) (6) <i>Language</i> SMD -0.32 (-0.70, 0.07; p = 0.11)	(2) <i>Minimal improvement</i> RR 1.19 (0.77, 1.83; p = 0.43)
<i>Heterogeneity (chi<sup>2</sup>; p value; I<sup>2</sup>)</i>	Not applicable		(1) Chi <sup>2</sup> = 2.42, df = 1; p = 0.12; I <sup>2</sup> = 59% (2) Chi <sup>2</sup> = 0.48, df = 1; p = 0.49; I <sup>2</sup> = 0% (3) Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 1; p = 0.54; I <sup>2</sup> = 0% (4) Chi <sup>2</sup> = 1.20, df = 1; p = 0.27; I <sup>2</sup> = 17% (5) Chi <sup>2</sup> = 2.52, df = 1; p = 0.11; I <sup>2</sup> = 60% (6) Chi <sup>2</sup> = 0.11, df = 1; p = 0.74; I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 1; p = 0.54; I <sup>2</sup> = 0% (2) Chi <sup>2</sup> = 1.83, df = 1; p = 0.18; I <sup>2</sup> = 45% (3) Chi <sup>2</sup> = 0.22, df = 1; p = 0.64; I <sup>2</sup> = 0% (4) Chi <sup>2</sup> = 0.33, df = 1; p = 0.57; I <sup>2</sup> = 0% (5) Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1; p = 0.99; I <sup>2</sup> = 0% (6) Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1; p = 0.91; I <sup>2</sup> = 0%	Not applicable
<i>Quality of the evidence (GRADE)</i>	(1)-(3) Low <sup>1,2</sup> (4)-(5) Very low <sup>1,3</sup>	Very low <sup>3,4</sup>	(1) Very low <sup>3,4,5</sup> (2)-(4) Very low <sup>3,4</sup> (5) Very low <sup>3,4,5</sup> (6) Very low <sup>3,4</sup>	(1) Low <sup>2,4</sup> (2)-(3) Very low <sup>3,4</sup> (4) Not applicable (5) Low <sup>2,4</sup> (6)-(9) Not applicable	(1) Very low <sup>3,6</sup> (2) Very low <sup>2,5,6</sup> (3)-(4) Very low <sup>3,6</sup> (5) Low <sup>2,6</sup> (6) Very low <sup>3,6</sup>	Very low <sup>6,7</sup>
<i>Number of studies/participants</i>	K = 1; N = 32	K = 1; N = 36	(1) K = 2; N = 65 (2)-(6) K = 2; N = 66	(1) K = 1; N = 36 (2)-(9) K = 1; N = 30	K = 2; N = 105	K = 1; N = 55
<i>Forest plot</i>	1.7.1; Appendix 13					
<p>Note. SMDs were not estimable where either group standard deviation was zero.</p> <p><sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as participants and intervention administrators were non-blind, and high risk of detection bias as outcome measure was parent-rated and parents were non-blind.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt; 400.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for very serious imprecision as N &lt; 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants were non-blind and potential for care confounds as the conventional education programme differed for each participant which may introduce bias. There was also an unclear risk of detection bias as although all outcomes were measured by blinded assessors, some outcomes involved input from parents who were not blind to treatment allocation or confounding variables and systematic review from which data was extracted does not report which outcome measures relied on non-blind parental report.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded for serious inconsistency due to moderate to substantial heterogeneity.</p> <p><sup>6</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as trial protocol for WONG2010B states that follow-up measurements will be taken but these are not reported.</p> <p><sup>7</sup>Downgraded for very serious imprecision as number of events &lt; 300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p>						

Acupuncture/electro-acupuncture versus sham acupuncture/electro-acupuncture						
Outcome	Positive treatment response for social relatedness (indirect outcome)	Positive treatment response for non-verbal and verbal communication (indirect outcome)	Positive treatment response for stereotypy interest and behaviour (indirect outcome)	Positive treatment response for cognition (indirect outcome)	Positive treatment response for motor abnormalities (indirect outcome)	Positive treatment response for other parent-reported changes (indirect outcome)
Outcome measure	Number of participants rated 'better than before' based on parental report (study-specific)					
Study ID	WONG2010B					
Effect size (CI; p value)	(1) <i>Social response</i> RR 0.67 (0.20, 2.22; p = 0.51) (2) <i>Social initiation</i> RR 12.58 (0.75, 209.98; p = 0.08) (3) <i>Eye contact</i> RR 1.46 (0.48, 4.42; p = 0.50) (4) <i>Share</i> RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43) (5) <i>Curiosity</i> RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43) (6) <i>Patience</i> RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57)	(1) <i>Expressive language</i> RR 1.26 (0.58, 2.75; p = 0.57) (2) <i>Receptive language</i> RR 2.83 (1.22, 6.59; p = 0.02) (3) <i>Pointing</i> RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57) (4) <i>Imitation</i> RR 2.52 (0.11, 59.18; p = 0.57)	(1) <i>Temper</i> RR 1.33 (0.50, 3.56; p = 0.57) (2) <i>Compulsive behaviour</i> RR 0.83 (0.05, 12.66; p = 0.90) (3) <i>Adaptation to change</i> RR 0.28 (0.01, 6.58; p = 0.43)	(1) <i>Memory</i> RR 0.42 (0.04, 4.33; p = 0.46) (2) <i>Learning ability</i> RR 0.83 (0.13, 5.50; p = 0.85)	(1) <i>Motor skill</i> RR 9.23 (0.53, 159.14; p = 0.13) (2) <i>Coordination</i> RR 3.33 (0.78, 14.29; p = 0.11) (3) <i>Drooling</i> RR 1.67 (0.16, 17.32; p = 0.67)	(1) <i>Appetite</i> RR 2.50 (0.28, 22.56; p = 0.41) (2) <i>Attention span</i> RR 15.94 (0.97, 260.91; p = 0.05) (3) <i>Sleeping pattern</i> RR 1.94 (0.56, 6.75; p = 0.29) (4) <i>'Crafty'</i> RR 1.67 (0.16, 17.32; p = 0.67)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable					
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>	(1) Very low <sup>1,2</sup> (2) Low <sup>2,3</sup> (3)-(4) Very low <sup>1,2</sup>	Very low <sup>1,2</sup>			
Number of studies/ participants	K = 1; N = 55	(2)-(4) K = 1; N = 55	K = 1; N = 55			
Forest plot	1.7.1; Appendix 13					
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for very serious imprecision as number of events &lt;300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as trial protocol for WONG2010B states that follow-up measurements will be taken but these are not reported.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious imprecision as number of events &lt;300.</p>						

Tabulka E13.5. Souhrn důkazů: Vliv doplňkových terapií na celkové autistické chování jako nepřímý výstup

Qigong massage training versus waitlist			
Outcome	Overall autistic behaviours	Social, language, and communication abilities	Maladaptive behaviour
Outcome measure	(1) Teacher-rated Autism Behavior Checklist: total score (2) Parent-rated PDDBI: Autism composite	(1) Teacher-rated PDDBI: Social, language, and communication abilities (2) Parent-rated PDDBI: Social, language, and communication abilities	(1) Teacher-rated PDDBI: Maladaptive behaviour (2) Parent-rated PDDBI: Maladaptive behaviour
Study ID	(1) SILVA2009 (2) SILVA2011B	(1) SILVA2009 (2) SILVA2009 SILVA2011B	
Effect size (CI; p value)	(1)+(2) SMD -0.85 (-1.32, -0.39; p = 0.0003) (1) <i>Teacher-rated</i>	(1) <i>Teacher-rated PDDBI</i> SMD 0.82 (0.22, 1.43; p = 0.008)	(1) <i>Teacher-rated PDDBI</i> SMD -0.56 (-1.16, 0.03; p = 0.06)

	Aberrant Behavior Checklist (ABC) SMD - 0.91 (-1.52, -0.30; p = 0.004) (2) Parent-rated PDDBI SMD -0.77 (-1.49, -0.06; p = 0.03)	(2) Parent-rated PDDBI SMD 0.53 (0.07, 1.00; p = 0.02)	(2) Parent-rated PDDBI SMD -1.03 (-1.50, -0.55; p < 0.0001)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.08$ , df = 1; p = 0.78; $I^2 = 0\%$	(1) Not applicable (2) $\chi^2 = 8.35$ , df = 1; p = 0.004; $I^2 = 88\%$	(1) Not applicable (2) $\chi^2 = 0.13$ , df = 1; p = 0.71; $I^2 = 0\%$
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>	(1) Low <sup>2,3</sup> (2) Very low <sup>1,2,4</sup>	(1) Very low <sup>3,5</sup> (2) Very low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 2; N = 79	(1) K = 1; N = 46 (2) K = 2; N = 79	
Forest plot	1.7.1; Appendix 13		
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for very serious risk of bias – high risk of selection bias in SILVA2009 as groups were assigned using a random number generator but there were caveats to the randomisation (five sets of siblings were co-assigned due to parental involvement in the treatment and different geographical areas were assigned separately to meet the ‘therapist to participant requirements’), groups were also not comparable at baseline for measures of parent rated social communication and autism composite and teacher rated sensory problems. There was also a high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants were non-blind, and risk of detection bias was high for the parent-rated outcome measure as parents were non-blind and involved in the intervention.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt; 400.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias – high risk of selection bias in SILVA2009 as groups were assigned using a random number generator but there were caveats to the randomisation (five sets of siblings were co-assigned due to parental involvement in the treatment and different geographical areas were assigned separately to meet the ‘therapist to participant requirements’), groups were also not comparable at baseline for measures of parent rated social communication and autism composite and teacher rated sensory problems.</p> <p><sup>4</sup>Downgraded for very serious inconsistency due to substantial to considerable heterogeneity.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded for very serious imprecision as N &lt; 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p>			

**Tabulka E13.6. Přehled studií: Vliv hormonální terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Secretin versus placebo
<i>No. trials (N)</i>	6 (403)
<i>Study IDs</i>	(1) CONIGLIO2001 (2) DUNNGEIER2000 (3) MOLLOY2002 (4) O'VLEY1999 (5) SANDLER1999 (6) UNIS2002
<i>Study design</i>	(1)-(2) RCT (3)-(4) RCT (crossover) (5)-(6) RCT
<i>% female</i>	(1) 25 (2) 7 (3) 12 (4) 14 (5)-(6) Not reported
<i>Mean age (years)</i>	(1) 7.0 (2) 5.1 (3) 6.2 (4) 6.7 (5) 7.5 (6) 6.5
<i>IQ</i>	(1)-(3) Not reported (4) Non-verbal IQ 56.4 (assessed using DAS or MSEL) (5) 62.2 (test not reported) (6) Not reported
<i>Dose/intensity (mg/hours)</i>	(1)-(2) 2 CU/kg (up to 75 CU) (3)-(4) 2 CU/kg (5) 0.4 µg/kg

	(6) 2 CU/kg of porcine secretin or 0.4 µg/kg of synthetic porcine secretin
<i>Setting</i>	(1) Research setting and hospital (2)-(5) Not reported (6) Academic
<i>Length of treatment (weeks)</i>	(1)-(6) Single dose
<i>Continuation phase (length and inclusion criteria)</i>	(1) 6 (assessments at 3 weeks [post-intervention] and 6 weeks [follow-up]) (2) 3 (3) 12 (including crossover period but data were extracted only for 6 week period corresponding to the end of the first phase) (4) 8 (including crossover period but data were extracted only for 4 week period corresponding to the end of the first phase) (5) 4 (assessments at 1 week [post-intervention] and 4 weeks [follow-up]) (6) 4

Tabulka E13.7. Souhrn důkazů: Vliv hormonální terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

Secretin versus placebo							
Outcome	Positive treatment response (direct outcome)	Overall autistic behaviours (direct outcome)					
Outcome measure	Number of participants showing a decrease of >4.07 points on CARS or 'much/very much improved' on parent-rated CGI at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CARS: total (endpoint or change scores)	Autism Behavior Checklist: total (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	Autism Behavior Checklist: Sensory (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	Autism Behavior Checklist: Social relatedness (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	Autism Behavior Checklist: Body and object use (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	Autism Behavior Checklist: Language (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up
Study ID	(1) CONIGLIO2001 (2) CONIGLIO2001 SANDLER1999	(1) DUNN-GEIER2000 (2) MOLLOY2002	(1) DUNN-GEIER2000 SANDLER1999 (2) SANDLER1999				
Effect size (CI; p value)	(1) Post-intervention RR 1.63 (0.74, 3.60; p = 0.23) (2) Follow-up RR 1.24 (0.71, 2.19; p = 0.45)	SMD 0.14 (-0.20, 0.48; p = 0.41)	(1) Post-intervention SMD -0.09 (-0.42, 0.23; p = 0.57) (2) Follow-up SMD -0.46 (-1.01, 0.10; p = 0.10)	(1) Post-intervention SMD -0.09 (-0.42, 0.25; p = 0.61) (2) Follow-up SMD -0.52 (-1.08, 0.03; p = 0.06)	(1) Post-intervention SMD -0.11 (-0.44, 0.22; p = 0.52) (2) Follow-up SMD -0.30 (-0.85, 0.25; p = 0.28)	(1) Post-intervention SMD -0.05 (-0.38, 0.28; p = 0.77) (2) Follow-up SMD -0.11 (-0.66, 0.43; p = 0.68)	(1) Post-intervention SMD -0.01 (-0.35, 0.33; p = 0.96) (2) Follow-up SMD -0.32 (-0.87, 0.23; p = 0.26)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	(1) Not applicable (2) Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1; p = 0.88;	Chi <sup>2</sup> = 0.03, df = 1; p = 0.87; I <sup>2</sup> = 0%	(1) Chi <sup>2</sup> = 1.36, df = 1; p = 0.24; I <sup>2</sup> = 26% (2) Not	(1) Chi <sup>2</sup> = 1.17, df = 1; p = 0.28; I <sup>2</sup> = 14% (2) Not	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.95, df = 1; p = 0.33; I <sup>2</sup> = 0% (2) Not	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.28, df = 1; p = 0.60; I <sup>2</sup> = 0% (2) Not	(1) Chi <sup>2</sup> = 1.70, df = 1; p = 0.19; I <sup>2</sup> = 41% (2) Not

	F = 0%		applicable	applicable	applicable	applicable	applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2,3</sup>	Moderate <sup>4</sup>	(1) Moderate <sup>4</sup> (2) Low <sup>5</sup>				(1) Low <sup>4,6</sup> (2) Low <sup>5</sup>
Number of studies/participants	(1) K = 1; N = 57 (2) K = 2; N = 109	K = 2; N = 137	(1) K = 2; N = 145 (2) K = 1; N = 52	(1) K = 2; N = 140 (2) K = 1; N = 52	(1) K = 2; N = 143 (2) K = 1; N = 52	(1) K = 2; N = 145 (2) K = 1; N = 52	(1) K = 2; N = 136 (2) K = 1; N = 52
Forest plot	1.7.2; Appendix 13						
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias – risk of detection bias is unclear/unknown in CONIGLIO2001 as the paper reports that it was 'double-blind study' but it is not clear whether outcome assessors were blinded.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as number of events &lt;300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p> <p><sup>3</sup>Downgraded due to strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias in CONIGLIO2001 as data could not be extracted for the CARS (continuous measure), GARS or Preschool Language Scales (PLS).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400</p> <p><sup>5</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5)</p> <p><sup>6</sup>Downgraded for serious inconsistency due to moderate heterogeneity</p>							

Secretin versus placebo							
Outcome	Overall autistic behaviours (direct outcome)	Overall autistic behaviours (direct or indirect outcome)	Overall autistic behaviours (indirect outcome)	Overall autistic behaviours (direct outcome)			
Outcome measure	Autism Behavior Checklist: Socialisation (change score) at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	GARS: Autism quotient	CGI: total	CGI (change score): Response to social interaction at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Social initiation at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Use of speech at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Types of repetitive behaviour at: (1) Post-intervention (2) Follow-up
Study ID	(1) DUNN-GEIER2000 SANDLER1999	MOLLOY2002 O'WLEY1999	O'WLEY1999	SANDLER1999			

	(2) SANDLER1999						
Effect size (CI; p value)	(1) Post-intervention SMD -0.05 (-0.39, 0.28; p = 0.76) (2) Follow-up SMD -0.25 (-0.80, 0.30; p = 0.37)	SMD 0.34 (-0.06, 0.74; p = 0.10)	SMD 0.23 (-0.29, 0.76; p = 0.39)	(1) Post-intervention SMD 0.00 (-0.54, 0.54; p = 1.00) (2) Follow-up SMD -0.34 (-0.90, 0.23; p = 0.24)	(1) Post-intervention SMD -0.09 (-0.64, 0.45; p = 0.74) (2) Follow-up SMD 0.00 (-0.56, 0.56; p = 1.00)	(1) Post-intervention SMD -0.20 (-0.74, 0.35; p = 0.48) (2) Follow-up SMD 0.00 (-0.56, 0.56; p = 1.00)	(1) Post-intervention SMD -0.18 (-0.72, 0.37; p = 0.52) (2) Follow-up SMD -0.26 (-0.82, 0.30; p = 0.37)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.06, df = 1; p = 0.81; I <sup>2</sup> = 0% (2) Not applicable	Chi <sup>2</sup> = 0.04, df = 1; p = 0.84; I <sup>2</sup> = 0% (2)-(4) Not applicable	Not applicable				
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Moderate <sup>1</sup> (2) Low <sup>2</sup>	Low <sup>2</sup>					
Number of studies/ participants	(1) K = 2; N = 139 (2) K = 1; N = 52	K = 2; N = 98	K = 1; N = 56	(1) K = 1; N = 52 (2) K = 1; N = 49			
Forest plot	1.7.2: Appendix 13						
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>2</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).							

	<b>Secretin versus placebo</b>						
Outcome	Overall autistic behaviours (direct outcome)				Overall autistic behaviours (indirect outcome: porcine + synthetic groups combined)		
Outcome measure	CGI (change score): Behaviour problems at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Activity level at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Sleep problems at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	CGI (change score): Digestive problems at: (1) Post-intervention (2) Follow-up	SOS-M (change score): total (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Social (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Communication (1) Parent-rated (2) Teacher-rated

Study ID	SANDLER1999				UNIS2002		
Effect size (CI; p value)	(1) Post-intervention SMD 0.40 (-0.15, 0.95; p = 0.16) (2) Follow-up SMD 0.42 (-0.14, 0.99; p = 0.14)	(1) Post-intervention SMD 0.32 (-0.23, 0.87; p = 0.25) (2) Follow-up SMD 0.08 (-0.48, 0.64; p = 0.77)	(1) Post-intervention SMD 0.16 (-0.41, 0.72; p = 0.59) (2) Follow-up SMD -0.23 (-0.79, 0.34; p = 0.44)	(1) Post-intervention SMD -0.18 (-0.74, 0.37; p = 0.52) (2) Follow-up SMD 0.00 (-0.57, 0.57; p = 1.00)	(1) Parent-rated SMD -0.10 (-0.56, 0.35; p = 0.66) (2) Teacher-rated SMD 0.17 (-0.37, 0.71; p = 0.53)	(1) Parent-rated SMD 0.07 (-0.38, 0.53; p = 0.75) (2) Teacher-rated SMD 0.25 (-0.28, 0.79; p = 0.36)	(1) Parent-rated SMD 0.25 (-0.20, 0.71; p = 0.28) (2) Teacher-rated SMD 0.50 (-0.05, 1.04; p = 0.07)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable						
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>						
Number of studies/ participants	(1) K = 1; N = 52 (2) K = 1; N = 49		(1) K = 1; N = 49 (2) K = 1; N = 48	(1) K = 1; N = 50 (2) K = 1; N = 48	(1) K = 1; N = 78 (2) K = 1; N = 56		
Forest plot	1.7.2: Appendix 13						
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).							

	<b>Secretin versus placebo</b>						
Outcome	Overall autistic behaviours (indirect outcome: porcine + synthetic groups combined)						
Outcome measure	SOS-M (change score): Repetitive behaviour (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Digestive (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Mood (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Sensory (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Hyperactivity (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Lethargy (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SOS-M (change score): Sleep Parent-rated
Study ID	UNIS2002						
Effect size (CI; p value)	(1) Parent-rated SMD -0.20 (-0.65, 0.25; p = 0.39) (2) Teacher-rated SMD 0.18 (-0.36, 0.72)	(1) Parent-rated SMD 0.08 (-0.37, 0.54; p = 0.72) (2) Teacher-rated SMD 0.28 (-0.39, 0.94)	(1) Parent-rated SMD -0.06 (-0.51, 0.40; p = 0.80) (2) Teacher-rated SMD 0.33 (-0.26, 0.87)	(1) Parent-rated SMD -0.39 (-0.85, 0.07; p = 0.09) (2) Teacher-rated SMD 0.00 (-0.59, 0.59)	(1) Parent-rated SMD -0.05 (-0.51, 0.40; p = 0.82) (2) Teacher-rated SMD 0.14 (-0.48, 0.19)	(1) Parent-rated SMD 0.09 (-0.37, 0.55; p = 0.70) (2) Teacher-rated SMD 0.31 (-0.33, 0.73)	Parent-rated SMD 0.02 (-0.44, 0.48; p = 0.94)

	0.72; p = 0.51)	0.96; p = 0.41)	0.93; p = 0.27)	0.59; p = 1.00)	0.76; p = 0.66)	0.95; p = 0.35)	
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable						
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>						Moderate <sup>2</sup>
Number of studies/ participants	(1) K = 1; N = 78 (2) K = 1; N = 56	(1) K = 1; N = 78 (2) K = 1; N = 35	(1) K = 1; N = 77 (2) K = 1; N = 47	(1) K = 1; N = 77 (2) K = 1; N = 46	(1) K = 1; N = 77 (2) K = 1; N = 43	(1) K = 1; N = 76 (2) K = 1; N = 41	K = 1; N = 76
Forest plot	1.7.2: Appendix 13						
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD - 0.5/0.5).							
<sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.							

Tabulka E13.8. Přehled studií: Vliv chelatace, hyperbarické oxygenoterapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

	Long-term chelation (seven rounds of DMSA therapy) versus short-term chelation (one round of DMSA therapy and six rounds of placebo)	HBOT versus attention-placebo
No. trials (N)	1 (49)	3 (168)
Study IDs	ADAMS2009A	(1) GRANPEESHEH2010 (2) ROSSIGNOL2009 (3) SAMPANTHAVIVAT2012
Study design	RCT	(1)-(3) RCT
% female	7	(1) Not reported (2) 16 (3) 17
Mean age (years)	6.6	(1) 6.2 (2) 4.9 (3) 5.9
IQ	Not reported	(1)-(3) Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	Planned intensity for the experimental group of	(1) Planned intensity of 80 hours (6-10 hours/week)

	180 mg/day (l-glutathione) and seven rounds of DMSA (each round consists of 3 days of DMSA [10 mg/kg-dose, nine doses over 3 days], followed by 11 days off [no treatment], and then repeating). For the control group one round of DMSA and six rounds of placebo planned	(2) Planned intensity of 40 hours (10 hours/week) (3) Planned intensity of 20 hours (5 hours/week)
Setting	Outpatient	(1) Outpatient (2)-(3) Not reported
Length of treatment (weeks)	17	(1) 10-15 (2)-(3) 4
Continuation phase (length and inclusion criteria)	17	(1) 34 (ClinicalTrials.gov reports 1-month and 3-month follow-ups but paper does not report follow-up data) (2)-(3) 4

Tabulka E13.9. Souhrn důkazů: Vliv chelatace, hyperbarické oxygenoterapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup

	Long-term chelation (seven rounds of DMSA therapy) versus short-term chelation (one round of DMSA therapy and six rounds of placebo)		
Outcome	Overall autistic behaviours		
Outcome measure	ATEC (1) Total score (2) Speech/Language/Communication (3) Sociability (4) Sensory/Cognitive Awareness (5) Health/Physical/Behavior	PDDBI: Autism composite	Severity of Autism Scale: total
Study ID	ADAMS2009A		
Effect size (CI; p value)	(1) Total score SMD 0.25 (-0.57, 1.06; p = 0.55) (2) Speech/Language/Communication SMD 0.01 (-0.63, 0.65; p = 0.97) (3) Sociability SMD 0.14 (-0.51, 0.78; p = 0.68)	SMD 0.24 (-0.41, 0.88; p = 0.47)	SMD -0.13 (-0.80, 0.54; p = 0.70)
	(4) Sensory/Cognitive Awareness SMD 0.28 (-0.36, 0.93; p = 0.39) (5) Health/Physical/Behavior SMD 0.33 (-0.49, 1.14; p = 0.43)		
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable		
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>		
Number of studies/participants	(1) K = 1; N = 24 (2)-(4) K = 1; N = 40 (5) K = 1; N = 24	K = 1; N = 40	K = 1; N = 36
Forest plot	1.7.3; Appendix 13		
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>2</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as efficacy data cannot be extracted for the PGI scale as no measure of variability reported.</p>			

HBOT versus attention-placebo						
Outcome	Positive treatment response	Overall autistic behaviours			Global severity	Global improvement
Outcome measure	Number of participants showing an improvement in ADOS diagnostic classification based on total score	ADOS: total	Parent-rated ATEC (1) Total score (2) Speech/Language/Communication (3) Sociability (4) Sensory/Cognitive Awareness (5) Health/Physical/Behavior	Clinician-rated ATEC (1) Total score (2) Speech/Language/Communication (3) Sociability (4) Sensory/Cognitive Awareness (5) Health/Physical/Behavior	CGI-S (1) Parent-rated (2) Clinician-rated	CGI-I (1) Parent-rated (2) Clinician-rated
Study ID	GRANPEESHEH2010	ROSSIGNOL2009	ROSSIGNOL2009 SAMPANTHAVIVAT2012	SAMPANTHAVIVAT2012		
Effect size (CI; p value)	RR 1.11 (0.36, 3.44; p = 0.85)	SMD -0.16 (-0.69, 0.37; p = 0.55)	(1) Total score SMD -0.05 (-0.42, 0.32; p = 0.78) (2) Speech/Language/Communication SMD 0.10 (-0.27, 0.47; p = 0.59) (3) Sociability SMD -0.02 (-0.39, 0.35; p = 0.93) (4) Sensory/Cognitive Awareness SMD -0.25 (-0.62, 0.13; p = 0.20) (5) Health/Physical/Behavior SMD 0.02 (-0.35, 0.39; p = 0.91)	(1) Total score SMD -0.03 (-0.54, 0.49; p = 0.91) (2) Speech/Language/Communication SMD -0.04 (-0.55, 0.48; p = 0.89) (3) Sociability SMD 0.27 (-0.25, 0.79; p = 0.30) (4) Sensory/Cognitive Awareness SMD -0.07 (-0.59, 0.44; p = 0.78) (5) Health/Physical/Behavior SMD -0.20 (-0.72, 0.31; p = 0.44)	(1) Parent-rated SMD 0.03 (-0.48, 0.55; p = 0.90) (2) Clinician-rated SMD -0.34 (-0.86, 0.18; p = 0.20)	(1) Parent-rated SMD -0.28 (-0.80, 0.23; p = 0.28) (2) Clinician-rated SMD -0.57 (-1.10, -0.05; p = 0.03)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable		(1) Chi <sup>2</sup> = 0.72, df = 1; p = 0.40; I <sup>2</sup> = 0% (2) Chi <sup>2</sup> = 0.20, df = 1; p = 0.65; I <sup>2</sup> = 0% (3) Chi <sup>2</sup> = 1.14, df = 1;	Not applicable		

			p = 0.28; I <sup>2</sup> = 13% (4) Chi <sup>2</sup> = 4.28, df = 1; p = 0.04; I <sup>2</sup> = 77% (5) Chi <sup>2</sup> = 0.07, df = 1; p = 0.79; I <sup>2</sup> = 0%		
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	Low <sup>2</sup>	(1)-(3) Moderate <sup>3</sup> (4) Very low <sup>2,4</sup> (5) Moderate <sup>3</sup>	Low <sup>2</sup>	(1) Low <sup>2</sup> (2) Moderate <sup>3</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 34	K = 1; N = 56	K = 2; N = 114	K = 1; N = 58	
Forest plot	1.7.3; Appendix 13				
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for very serious imprecision as number of events &lt;300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25).</p> <p><sup>2</sup>Downgraded for very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt;400.</p> <p><sup>4</sup>Downgraded due to very serious inconsistency as the I<sup>2</sup> value indicates substantial to considerable heterogeneity.</p>					

**Tabulka E13.10. Přehled studií: Vliv nutriční terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Multivitamin/mineral supplement versus placebo	L-carnosine/L-carnitine supplement versus placebo	Omega-3 fatty acids versus healthy diet control	Gluten- and casein-free diet versus treatment as usual
No. trials (N)	1 (141)	2 (61)	1 (23)	1 (20)
Study IDs	ADAMS2011	(1) CHEZ2002 (2) FAHMY2013	JOHNSON2010	KNIVSBERG2002
Study design	RCT			
% female	11	(1) 32 (2) 17	Not reported	
Mean age (years)	10.8	(1) 7.5 (2) Mean not reported (median: 5.7/5.8)	3.4	7.4
IQ	Not reported			PIQ 82.8 (assessed using the LIPS)
Dose/intensity (mg/hours)	One dose a day at lunchtime (formulation of vitamin/mineral supplement based on 60 lb which was adjusted up or down according to body weight up to a maximum of 100 lb: 1000 IU vitamin A; 600 mg vitamin C; 300 IU vitamin D3; 150 IU vitamin E; 70 mg mixed tocopherols; 20 mg B1, 20 mg B2, 15 mg niacin and 10 mg niacinamide B3; 15 mg B5; 40 mg B6; 500 mcg B12; 100 mcg folic acid; 550 mcg folic acid; 150 mcg biotin; 250 mcg choline; 100 mcg inositol; 3.6 mg mixed carotenoids; 50 mg coenzyme Q10; 50 mg N-acetylcysteine;	(1) Planned intensity of 800 mg/day (in two daily doses of 400 mg) (2) Planned intensity of 100 mg/kg a day (in two daily doses)	Planned intensity of 400 mg/day (in two daily doses)	Unknown (compliance not recorded)
	100 mg calcium; 70 mcg chromium; 100 mcg iodine; 500 mcg lithium; 100 mg magnesium; 3 mg manganese; 150 mcg molybdenum; 50 mg potassium; 22 mcg selenium; 500 mg sulphur; 12 mg zinc)			
Setting	Outpatient			Home
Length of treatment (weeks)	13	(1) 8 (2) 26	13	52
Continuation phase (length and inclusion criteria)	13	(1) 8 (2) 26	13	52

**Tabulka E13.11. Souhrn důkazů: Vliv nutriční terapie na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Multivitamin/mineral supplement versus placebo			
Outcome	Overall autistic behaviours			
Outcome measure	PGI-R: (1) Average improvement (2) Overall improvement	ATEC: total	Severity of Autism Scale: total	PDDBI: Autism composite
Study ID	ADAMS2011			
Effect size (CI; p value)	(1) Average improvement SMD 0.55 (0.16, 0.94; p = 0.006) (2) Overall improvement SMD 0.49 (0.10, 0.88; p = 0.01)	SMD 0.04 (-0.34, 0.43; p = 0.83)	SMD -0.04 (-0.43, 0.34; p = 0.83)	SMD 0.02 (-0.37, 0.40; p = 0.93)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	Moderate <sup>1</sup>			
Number of studies/participants	K = 1; N = 104			
Forest plot	1.7.4; Appendix 13			
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400.				

L-carnosine/L-carnitine supplement versus placebo			
Outcome	Overall autistic behaviours		
Outcome measure	CGI-I (parent-rated): Overall improvement	CARS: total	GARS: Autism quotient
Study ID	CHEZ2002	(1) CHEZ2002 (2) FAHMY2013	CHEZ2002
Effect size (CI; p value)	SMD 0.47 (-0.25, 1.19; p = 0.20)	SMD -0.12 (-0.65, 0.42; p = 0.67)	SMD -0.34 (-1.05, 0.38; p = 0.35)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	Chi <sup>2</sup> = 3.18, df = 1; p = 0.07; I <sup>2</sup> = 69%	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	Very low <sup>1,2</sup>	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 31	K = 2; N = 56	K = 1; N = 31
Forest plot	1.7.4; Appendix 13		
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>2</sup>Downgraded due to very serious inconsistency as the I<sup>2</sup> value indicates substantial heterogeneity.</p>			

Omega-3 fatty acids versus healthy diet control	
Outcome	Overall autistic behaviours
Outcome measure	CBCL/1.5-5: PDD
Study ID	JOHNSON2010
Effect size (CI; p value)	SMD -0.98 (-1.86, -0.10; p = 0.03)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 23
Forest plot	1.7.4; Appendix 13
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious risk of bias – high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants were non-blind, and high risk of detection bias as the outcome assessor for this outcome measure was not blinded. <sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.</p>	

Gluten- and casein-free diet versus treatment as usual	
Outcome	Overall autistic behaviours
Outcome measure	DIPAB: total
Study ID	KNIVSBERG2002
Effect size (CI; p value)	SMD -1.37 (-2.36, -0.37; p = 0.007)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 20
Forest plot	1.7.4; Appendix 13
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias – high risk of performance and response bias as intervention administrators (parents) and participants were non-blind. There was also a high risk of detection bias for the DIPAB as although the investigator was blinded to group assignment, this outcome measure was based on parental interview and parents were non-blind to group assignment and other potentially confounding factors. <sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.</p>	

**Tabulka E13.12. Přehled studií: Vliv senzorických intervencí na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý**

	Neurofeedback versus treatment as usual	Auditory integration training versus attention-placebo (structured listening)
<i>No. trials (N)</i>	1 (20)	1 (80)
<i>Study IDs</i>	KOUIJZER2010	BETTISON1996
<i>Study design</i>	RCT	RCT
<i>% female</i>	15	18
<i>Mean age (years)</i>	9.3	Not reported
<i>IQ</i>	Not reported (but inclusion criteria IQ $\geq 80$ )	PIQ 76 (as assessed using the LIPS)
<i>Dose/intensity (mg/hours)</i>	Planned intensity was an estimated 18.7 hours (40 sessions; 0.9 hour/week)	10 hours (7 hours/week)
<i>Setting</i>	Educational (specialist)	Educational
<i>Length of treatment (weeks)</i>	20	1.4
<i>Continuation phase (length and inclusion criteria)</i>	46 (but data cannot be extracted for 6-month post-intervention follow-up)	52 (follow-up assessments at 1 month, 3 months, 6 months and 1 year)

**Tabulka E13.13. Souhrn důkazů: Vliv senzorických intervencí na celkové autistické chování jako přímý nebo nepřímý výstup**

	Neurofeedback versus treatment as usual
<i>Outcome</i>	Overall autistic behaviours
<i>Outcome measure</i>	SCQ: total (1) Parent-rated (2) Teacher-rated
<i>Study ID</i>	KOUIJZER2010
<i>Effect size (CI; p value)</i>	(1) <i>Parent-rated</i> SMD -1.85 (-2.94, -0.77; p = 0.0008) (2) <i>Teacher-rated</i> SMD -0.29 (-1.18, 0.59; p = 0.51)
<i>Heterogeneity (chi<sup>2</sup>; p value; I<sup>2</sup>)</i>	Not applicable
<i>Quality of the evidence (GRADE)</i>	(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>
<i>Number of studies/participants</i>	K = 1; N = 20
<i>Forest plot</i>	1.7.5; Appendix 13
<i>Note.</i> <sup>1</sup> Downgraded for serious risk of bias – high risk of performance, response and detection bias as intervention administrators, participants and outcome assessors were non-blind. The risk of other bias due to potential conflict of interest is also high as neurofeedback equipment provided by manufacturer for trial. <sup>2</sup> Downgraded for serious imprecision as N <400.	

<sup>3</sup>Downgraded for strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as data cannot be extracted for 6-month follow-up.

<sup>4</sup>Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).

Auditory integration training versus attention-placebo (structured listening)	
Outcome	Overall autistic behaviours
Outcome measure	Autism Behavior Checklist: total (1) 1-month follow-up (2) 3-month follow-up (3) 6-month follow-up (4) 12-month follow-up
Study ID	BETTISON1996
Effect size (CI; p value)	(1) 1-month follow-up SMD 0.10 (-0.34, 0.54; p = 0.64) (2) 3-month follow-up SMD 0.22 (-0.22, 0.66; p = 0.33) (3) 6-month follow-up SMD 0.25 (-0.19, 0.69; p = 0.27) (4) 12-month follow-up SMD 0.27 (-0.17, 0.71; p = 0.24)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 80
Forest plot	1.7.5; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

Tabulka E13.14. Přehled studií: Vliv doplňkových terapií na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako nepřímý výstup

Electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only	
No. trials (N)	1 (36)
Study IDs	WONG2008
Study design	RCT (crossover)
% female	0
Mean age (years)	7.5
IQ	Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	12 hours/24 sessions (1.5 hours/week; 3 sessions/week)
Setting	Not reported
Length of treatment (weeks)	8
Continuation phase (length and inclusion criteria)	8

Tabulka E13.15. Souhrn důkazů: Vliv doplňkových terapií na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako nepřímý výstup

Electro-acupuncture and conventional educational programme versus conventional educational programme only		
Outcome	Communication	Social interaction
Outcome measure	ADOS: Communication (change score)	ADOS: Social interaction (change score)
Study ID	WONG2008	
Effect size (CI; p value)	SMD -0.19 (-0.85, 0.46; p = 0.56)	SMD 0.00 (-0.65, 0.65; p = 1.00)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 36	
Forest plot	1.8.1; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded for very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect		

and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).

**Tabulka E13.16. Přehled studií: Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý výstup**

Secretin versus placebo	
No. trials (N)	2 (140)
Study IDs	(1) OIWLEY1999 (2) UNIS2002
Study design	(1) RCT (crossover) (2) RCT
% female	(1) 14 (2) Not reported
Mean age (years)	(1) 6.7 (2) 6.5
IQ	(1) Non-verbal IQ 56.4 (assessed using DAS or MSEL) (2) Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	(1) 2 CU/kg (2) 2 CU/kg of porcine secretin or 0.4 µg/kg of synthetic porcine secretin
Setting	(1) Not reported (2) Academic
Length of treatment (weeks)	(1)-(2) Single dose
Continuation phase (length and inclusion criteria)	(1) 8 (including crossover period but data were extracted only for 4 week period corresponding to the end of the first phase) (2) 4

**Tabulka E13.17. Souhrn důkazů: Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý výstup**

Outcome	Secretin versus placebo		
	Communication	Social interaction	Communication and social interaction
Outcome measure	(1) ADOS: Communication (endpoint and change scores) (2) GARS: Communication	(1) ADOS: Social interaction (endpoint and change scores) (2) GARS: Social interaction	ADOS: Communication + Social interaction (change score)
Study ID	(1) OIWLEY1999 UNIS2002 (2) OIWLEY1999		OIWLEY1999
Effect size (CI; p value)	(1) ADOS SMD -0.10 (-0.44, 0.24; p = 0.56) (2) GARS SMD 0.38 (-0.15, 0.90; p = 0.16)	(1) ADOS SMD 0.46 (0.12, 0.80; p = 0.006) (2) GARS SMD 0.42 (-0.11, 0.95; p = 0.12)	SMD 0.55 (0.02, 1.09; p = 0.04)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	(1) Chi <sup>2</sup> = 0.94, df = 1; p = 0.33; I <sup>2</sup> = 0% (2) Not applicable	(1) Chi <sup>2</sup> = 2.93, df = 1; p = 0.09; I <sup>2</sup> = 66% (2) Not applicable	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Moderate <sup>1</sup> (2) Low <sup>2</sup>	(1) Very low <sup>1,3</sup> (2) Low <sup>2</sup>	Moderate <sup>1</sup>
Number of studies/participants	(1) K = 2; N = 141 (2) K = 1; N = 56		K = 1; N = 56
Forest plot	1.8.2: Appendix 13		
<p>Notes. <sup>1</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt;400.  <sup>2</sup>Downgraded for very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).  <sup>3</sup>Downgraded for very serious inconsistency due to moderate to substantial heterogeneity.</p>			

**Tabulka E13.18. Souhrn důkazů: Vliv hyperbarické oxygenoterapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup**

	HBOT versus attention-placebo			
Outcome	Communication	Social interaction	Social impairment	Appropriate vocalisation
Outcome measure	Positive treatment response (number of participants showing improvement in ADOS diagnostic classification based on Communication domain)	Positive treatment response (number of participants showing improvement in ADOS diagnostic classification based on Socialisation domain)	SRS subscales (change scores): (1) Social awareness (2) Social cognition (3) Social communication (4) Social motivation (5) Autistic mannerisms	Behavioural observation: Appropriate vocalisation (change score)
Study ID	GRANPEESHEH2010			
Effect size (CI; p value)	RR 1.33 (0.25, 7.00; p = 0.73)	RR 1.40 (0.20, 9.66; p = 0.73)	(1) Social awareness SMD -0.11 (-0.84, 0.62; p = 0.76) (2) Social cognition SMD 0.53 (-0.21, 1.27; p = 0.16) (3) Social communication SMD -0.32 (-1.05, 0.41; p = 0.39) (4) Social motivation SMD 0.06 (-0.67, 0.79; p = 0.87) (5) Autistic mannerisms SMD 0.36 (-0.38, 1.09; p = 0.34)	SMD 0.17 (-0.51, 0.84; p = 0.62)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable			
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>		Low <sup>2</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 34		K = 1; N = 29	K = 1; N = 34
Forest plot	1.8.3; Appendix 13			
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as number of events <300 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (RR 0.75/1.25). <sup>2</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).				

**Tabulka E13.19. Souhrn důkazů: Vliv chelatační terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup**

	Long-term chelation (seven rounds of DMSA therapy) versus short-term chelation (one round of DMSA therapy and six rounds of placebo)	
Outcome	Social pragmatic problems	Social approach behaviours
Outcome measure	PDDBI: Social Pragmatic	PDDBI: Social Approach
Study ID	ADAMS2009A	
Effect size (CI; p value)	SMD 0.52 (-0.13, 1.17; p = 0.12)	SMD -0.08 (-0.72, 0.56; p = 0.81)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 40	
Forest plot	1.8.3; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>2</sup> Downgraded due to strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as efficacy data cannot be extracted for the ADOS Communication, Sociability, and Communication + Sociability or the PGI scale as no measure of variability reported.		

**Tabulka E13.20. Přehled studií: Vliv nutriční terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup**

	Gluten-and casein-free diet versus treatment as usual	Omega-3 fatty acids versus placebo	Omega-3 fatty acids versus healthy diet control	Multivitamin/mineral supplement versus placebo	L-carnosine supplement versus placebo
<i>No. trials (N)</i>	2 (92)	1 (27)	1 (23)	1 (141)	1 (31)
<i>Study IDs</i>	(1) KNIVSBERG2002 (2) WHITELEY2010	BENT2011	JOHNSON2010	ADAMS2011	CHEZ2002
<i>Study design</i>	(1)-(2) RCT	RCT			
<i>% female</i>	(1) Not reported (2) 11	11	Not reported	11	32
<i>Mean age (years)</i>	(1) 7.4 (2) 8.2	5.8	3.4	10.8	7.5
<i>IQ</i>	(1) PIQ 82.8 (assessed using the LIPS) (2) Not reported	77.5 (assessed using the Stanford-Binet Intelligence Scales)	Not reported		
<i>Dose/intensity (mg/hours)</i>	(1)-(2) Unknown (compliance not recorded)	1.3 g of omega-3 fatty acids per day (with 1.1 g of eicosapentanoic acid [EPA] and DHA) administered as two daily doses (with 650 mg of omega-3 fatty acids, 350 mg of EPA and 230 mg of DHA per dose)	Planned intensity of 400 mg/day (in two daily doses)	One dose a day at lunchtime (formulation of vitamin/mineral supplement based on 60 lb which was adjusted up or down according to body weight up to a maximum of 100 lb: 1000 IU vitamin A; 600 mg vitamin C; 300 IU vitamin D3; 150 IU vitamin E; 70 mg mixed tocopherols; 20 mg B1, 20 mg B2, 15 mg niacin and 10 mg niacinamide B3; 15 mg B5; 40 mg B6; 500 mcg	Planned intensity of 800 mg/day (in two daily doses of 400 mg)
				B12: 100 mcg folic acid; 550 mcg folic acid; 150 mcg biotin; 250 mcg choline; 100 mcg inositol; 3.0 mg mixed carotenoids; 50 mg coenzyme Q10; 50 mg N-acetylcysteine; 100 mg calcium; 70 mcg chromium; 100 mcg iodine; 500 mcg lithium; 100 mg magnesium; 3 mg manganese; 150 mcg molybdenum; 50 mg potassium; 22 mcg selenium; 500 mg sulphur; 12 mg zinc)	
<i>Setting</i>	(1)-(2) Home	Outpatient			
<i>Length of treatment (weeks)</i>	(1) 52 (2) 35 (data extracted for 8-month intervention as after this point duration was variable across participants)	12	13		8
<i>Continuation phase (length and inclusion criteria)</i>	(1) 52 (2) 104 (experimental group received diet and control group received treatment as usual for 8 months, at 8 months interim assessment of change in scores for the experimental group on one of several measures)	12	13		8

	[ADOS, GARS, Vineland Adaptive Behavior Scale: VABS, ADHD Rating Scales-IV] against predefined statistical thresholds as evidence of improvement, if threshold exceeded both groups allocated to receive diet and re-assessed at 20 months, if threshold not exceeded experimental and control group continued to receive their respective interventions and then re-assessed at 12 months, if experimental group exceeded threshold at 12 months both groups received diet intervention and re-assessed at 24 months, if threshold not exceed then both groups stopped trial)			
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

Tabulka E13.21. Souhrn důkazů: Vliv nutriční terapie na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup

Gluten- and casein-free diet versus treatment as usual					
Outcome	Communication (direct outcome)	Social interaction (direct outcome)	Communication and interaction (indirect outcome)	Resistance to communication and interaction (indirect outcome)	Social isolation (indirect outcome)
Outcome measure	(1) ADOS: Communication (change score) (2) GARS: Communication (change score)	(1) ADOS: Social interaction (change score) (2) GARS: Social interaction (change score)	DIPAB: Communication and interaction (K-scores)	DIPAB: Resistance to communication and interaction (M-scores)	DIPAB: Social interaction or isolation (I-scores)
Study ID	WHITELEY2010		KNIVSBERG2002		
Effect size (CI, p value)	(1) ADOS SMD -0.42 (-0.95, 0.12; p = 0.13) (2) GARS SMD -0.34 (-0.87, 0.19; p = 0.21)	(1) ADOS SMD -0.01 (-0.54, 0.52; p = 0.96) (2) GARS SMD -0.67 (-1.22, -0.13; p = 0.02)	SMD 1.19 <sup>9</sup> (0.22, 2.15; p = 0.02)	SMD -1.58 (-2.61, -0.55; p = 0.003)	SMD -1.35 (-2.34, -0.35; p = 0.008)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable				
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Very low <sup>1,2</sup> (2) Very low <sup>2,3</sup>	(1) Very low <sup>1,2</sup> (2) Low <sup>3,4</sup>	Low <sup>4,5</sup>		
Number of studies/participants	K = 1; N = 55		K = 1; N = 20		
Forest plot	1.8.4; Appendix 13				
<p>Note. <sup>9</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of attrition bias as over twice as many dropouts in the experimental group relative to the controls (32% in experimental group and 15% in the control group).</p> <p><sup>2</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators (parents) and participants were non-blind, and unclear/unknown risk of detection bias as the identity and blinding of outcome assessors not reported. Also high risk of attrition bias as over twice as many dropouts in the experimental group relative to the controls (32% in experimental group and 15% in the control group).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded for serious imprecision as N &lt;400.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators (parents) and participants were non-blind. There was also a high risk of detection bias for the DIPAB as although the investigator was blinded to group assignment, this outcome measure was based on parental interview and parents were non-blind to group assignment and other potentially confounding factors.</p>					

	Omega-3 fatty acids versus placebo	Omega-3 fatty acids versus healthy diet control	
Outcome	Social impairment	Frequency of positive vocalisations	Frequency of social initiations
Outcome measure	SRS: total	Behavioural observation	
Study ID	BENT2011	JOHNSON2010	
Effect size (CI; p value)	SMD 0.06 (-0.77, 0.90; p = 0.88)	SMD 0.21 (-0.62, 1.03; p = 0.63)	SMD 0.44 (-0.40, 1.27; p = 0.31)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable		
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>		
Number of studies/participants	K = 1; N = 22	K = 1; N = 23	
Forest plot	1.8.4; Appendix 13		
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N < 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).			

	Multivitamin/mineral supplement versus placebo	
Outcome	Sociability	Eye contact
Outcome measure	PGI-R: Sociability improvement	PGI-R: Eye contact improvement
Study ID	ADAMS2011	
Effect size (CI; p value)	SMD 0.14 (-0.24, 0.53; p = 0.46)	SMD 0.28 (-0.11, 0.67; p = 0.15)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 104	
Forest plot	1.8.4; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N < 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).		

	L-carnosine supplement versus placebo	
Outcome	Communication	Social interaction
Outcome measure	GARS: Communication	GARS: Social interaction
Study ID	CHEZ2002	
Effect size (CI; p value)	SMD 0.19 (-0.52, 0.90; p = 0.60)	SMD -0.51 (-1.23, 0.21; p = 0.16)
Heterogeneity ( $\chi^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 31	
Forest plot	1.8.4; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N < 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).		

**Tabulka E13.22. Souhrn důkazů: Vliv sensorických intervencí na jádrový příznak autismu: narušená reciproční sociální komunikace a interakce jako přímý či nepřímý výstup**

Neurofeedback versus treatment as usual								
Outcome	Reciprocal social interaction	Communication		Social impairment	Social awareness	Social cognition	Social communication	Social motivation
Outcome measure	SCQ: Reciprocal social interaction (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SCQ: Communication (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: total (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SRS: total (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SRS: Social awareness (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SRS: Social cognition (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SRS: Social communication (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	SRS: Social motivation (1) Parent-rated (2) Teacher-rated
Study ID	KOUIJZER2010							
Effect size (CI; p value)	(1) Parent-rated SMD -1.54 (-2.57, -0.52; p = 0.003) (2) Teacher-rated SMD -0.39 (-1.28, 0.49; p = 0.38)	(1) Parent-rated SMD -1.14 (-2.10, -0.18; p = 0.02) (2) Teacher-rated SMD -0.19 (-1.07, 0.69; p = 0.68)	(1) Parent-rated SMD -0.88 (-1.81, 0.04; p = 0.06) (2) Teacher-rated SMD -0.05 (-0.93, 0.83; p = 0.91)	(1) Parent-rated SMD -0.92 (-1.85, 0.02; p = 0.05) (2) Teacher-rated SMD -0.01 (-0.87, 0.88; p = 0.99)	(1) Parent-rated SMD -0.64 (-1.55, 0.26; p = 0.16) (2) Teacher-rated SMD -0.22 (-0.66, 1.10; p = 0.62)	(1) Parent-rated SMD -1.38 (-2.38, -0.38; p = 0.007) (2) Teacher-rated SMD -0.35 (-0.53, 1.24; p = 0.43)	(1) Parent-rated SMD -0.78 (-1.70, 0.14; p = 0.10) (2) Teacher-rated SMD 0.49 (-0.40, 1.38; p = 0.28)	(1) Parent-rated SMD -0.54 (-1.43, 0.36; p = 0.24) (2) Teacher-rated SMD -0.45 (-0.44, 1.34; p = 0.33)
Heterogeneity ( $I^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable							
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>		Very low <sup>1,3,4</sup>			(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>	Very low <sup>1,3,4</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 20							
Forest plot	1.8.5; Appendix 13							
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to serious risk of bias – high risk of performance, response and detection bias as intervention administrators, participants and								

outcome assessors were non-blind. The risk of other bias due to potential conflict of interest is also high as neurofeedback equipment provided by manufacturer for trial.  
<sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N < 400.  
<sup>3</sup>Downgraded due to strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as data cannot be extracted for 6-month follow-up.  
<sup>4</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N < 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).

Neurofeedback versus treatment as usual								
Outcome	Autistic mannerisms	Social relations	Interests	Inappropriate initialisation	Stereotyped conversation	Context use	Non-verbal communication	Pragmatics
Outcome measure	SRS: Autistic mannerisms (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Social relations (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Interests (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Inappropriate initialisation (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Stereotyped conversation (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Context use (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Non-verbal communication (1) Parent-rated (2) Teacher-rated	CCC-2: Pragmatics (1) Parent-rated (2) Teacher-rated
Study ID	KOUIJZER2010							
Effect size (CI; p value)	(1) Parent-rated SMD -0.98 (-1.92, -0.04; p = 0.04) (2) Teacher-rated SMD -0.41 (-1.30, 0.48; p = 0.37)	(1) Parent-rated SMD -0.37 (-1.26, 0.51; p = 0.41) (2) Teacher-rated SMD -0.00 (-0.88, 0.88; p = 1.00)	(1) Parent-rated SMD -1.18 (-2.15, -0.21; p = 0.02) (2) Teacher-rated SMD -0.00 (-0.88, 0.88; p = 1.00)	(1) Parent-rated SMD -1.08 (-2.03, -0.13; p = 0.03) (2) Teacher-rated SMD -0.15 (-1.03, 0.73; p = 0.74)	(1) Parent-rated SMD -0.56 (-1.45, 0.34; p = 0.22) (2) Teacher-rated SMD -0.31 (-0.58, 1.19; p = 0.50)	(1) Parent-rated SMD -1.00 (-1.94, -0.06; p = 0.04) (2) Teacher-rated SMD -0.29 (-0.60, 1.17; p = 0.52)	(1) Parent-rated SMD -1.05 (-2.00, -0.10; p = 0.03) (2) Teacher-rated SMD -0.33 (-0.55, 1.22; p = 0.46)	(1) Parent-rated SMD -0.98 (-1.92, -0.04; p = 0.04) (2) Teacher-rated SMD -0.24 (-0.64, 1.13; p = 0.59)
Heterogeneity ( $I^2$ ; p value; $I^2$ )	Not applicable							
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>	Very low <sup>1,3,4</sup>	(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>	Very low <sup>1,3,4</sup>		(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>		
Number of studies/participants	K = 1; N = 20							
Forest plot	1.8.5; Appendix 13							

Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious risk of bias – high risk of performance, response and detection bias as intervention administrators, participants and outcome assessors were non-blind. The risk of other bias due to potential conflict of interest is also high as neurofeedback equipment provided by manufacturer for trial.  
<sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N < 400.  
<sup>3</sup>Downgraded due to strongly suspected publication bias – high risk of selective reporting bias as data cannot be extracted for 6-month follow-up.  
<sup>4</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N < 400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).

**Tabulka E13.23. Přehled studií: Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

	Secretin versus placebo
No. trials (N)	1 (56)
Study IDs	OIVLEY1999
Study design	RCT (crossover)
% female	14
Mean age (years)	6.7
IQ	Non-verbal IQ 56.4 (assessed using DAS or MSEL)
Dose/intensity (mg/hours)	2 CU/kg
Setting	Not reported
Length of treatment (weeks)	Single dose
Continuation phase (length and inclusion criteria)	8 (including crossover period but data were extracted only for 4-week period corresponding to the end of the first phase)

**Tabulka E13.24. Souhrn důkazů: Vliv hormonální terapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

	Secretin versus placebo
Outcome	Stereotyped behaviour/interests
Outcome measure	(1) ADOS: Repetitive behaviours (2) GARS: Stereotyped behaviours
Study ID	OIVLEY1999
Effect size (CI; p value)	(1) ADOS SMD 0.36 (-0.17, 0.89; p = 0.19) (2) GARS SMD 0.17 (-0.36, 0.69; p = 0.53)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 56
Forest plot	1.9.1; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).	

**Tabulka E13.25. Přehled studií: Vliv chelatace a hyperbarické oxygenoterapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

	Long-term chelation (seven rounds of DMSA therapy) versus short-term chelation (one round of DMSA therapy and six rounds of placebo)	HBOT versus attention-placebo
No. trials (N)	1 (49)	1 (46)
Study IDs	ADAMS2009A	GRANPEESHEH2010
Study design	RCT	RCT
% female	7	Not reported
Mean age (years)	6.6	6.2
IQ	Not reported	Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	Planned intensity for the experimental group of 180 mg/day (l-glutathione) and seven rounds of DMSA (each round consists of 3 days of DMSA [10 mg/kg-dose, nine doses over 3 days], followed by	Planned intensity of 80 hours (6-10 hours/week)
	11 days off [no treatment], and then repeating). For the control group one round of DMSA and six rounds of placebo planned	
Setting	Outpatient	Outpatient
Length of treatment (weeks)	17	10-15
Continuation phase (length and inclusion criteria)	17	34 (ClinicalTrials.gov reports 1-month and 3-month follow-ups but paper does not report follow-up data)

**Tabulka E13.26. Souhrn důkazů: Vliv chelatace a hyperbarické oxygenoterapie na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

	Long-term chelation (seven rounds of DMSA therapy) versus short-term chelation (one round of DMSA therapy and six rounds of placebo)	
Outcome	Sensory/Perceptual approach behaviours	Ritualisms/Resistance to change
Outcome measure	PDDBI: Sensory/Perceptual Approach Behaviours	PDDBI: Ritualisms/Resistance to Change
Study ID	ADAMS2009A	
Effect size (CI; p value)	SMD 0.29 (-0.35, 0.94; p = 0.37)	SMD -0.18 (-0.83, 0.46; p = 0.57)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 40	
Forest plot	1.9.2; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5).		

	HBOT versus attention-placebo	
Outcome	Vocal stereotypy	Physical stereotypy
Outcome measure	Behavioural observation: Vocal stereotypy (change score)	Behavioural observation: Physical stereotypy (change score)
Study ID	GRANPEESHEH2010	
Effect size (CI; p value)	SMD -0.29 (-0.97, 0.39; p = 0.40)	SMD -0.42 (-1.10, 0.26; p = 0.23)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable	
Quality of the evidence (GRADE)	Very low <sup>1,2</sup>	
Number of studies/participants	K = 1; N = 34	
Forest plot	1.9.2; Appendix 13	
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm (SMD -0.5/0.5). <sup>2</sup> Downgraded for strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as data cannot be extracted for the RBS.		

**Tabulka E13.27. Přehled studií: Vliv motorických intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

	Kata exercise training versus treatment as usual
No. trials (N)	1 (30)
Study IDs	BAHRAMI2012
Study design	RCT
% female	13
Mean age (years)	9.1
IQ	Not reported
Dose/intensity (mg/hours)	Planned intensity estimated at 52 hours (50 sessions; 2 hours/week up to week 8 and 6 hours/week for weeks 9-14)
Setting	Educational (specialist)
Length of treatment (weeks)	14
Continuation phase (length and inclusion criteria)	19 (including one-month post-intervention follow-up)

**Tabulka E13.28. Souhrn důkazů: Vliv motorických intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

Kata exercise training versus treatment as usual	
Outcome	Stereotyped behaviour
Outcome measure	GARS: Stereotyped behaviour at: (1) Post-intervention (2) 1-month post-intervention follow-up
Study ID	BAHRAMI2012
Effect size (CI; p value)	(1) Post-intervention SMD -0.90 (-1.66, -0.15; p = 0.02) (2) 1-month follow-up SMD -0.76 (-1.51, -0.02; P =0.04)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 30
Forest plot	1.9.3; Appendix 13
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded due to serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators and participants were non-blind. The risk of detection bias was also high as the outcome measure was based on interview with carers and teachers who were non-blind and blinding of examiner not reported.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.</p>	

**Tabulka E13.29. Souhrn důkazů: Vliv nutričních intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování**

Gluten- and casein-free diet versus treatment as usual			
Outcome	Unusual or bizarre behaviour	Repetitive behaviours	Stereotyped behaviour
Outcome measure	DIPAB: Unusual or Bizarre Behavior (B-scores)	ADOS: Repetitive Behaviors (change score)	GARS: Stereotyped Behavior (change score)
Study ID	KNIVSBERG2002	WHITELEY2010	
Effect size (CI; p value)	SMD -0.96 (-1.90, -0.02; p = 0.04)	SMD -0.33 (-0.86, 0.20; p = 0.23)	SMD -0.08 (-0.61, 0.45; p = 0.76)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable		
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1,2</sup>	Very low <sup>3,4</sup>	Very low <sup>4,5</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 20	K = 1; N = 55	
Forest plot	1.9.4; Appendix 13		
<p>Note. <sup>1</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators (parents) and participants were non-blind. There was also a high risk of detection bias for the DIPAB as although the investigator was blinded to group assignment, this outcome measure was based on parental interview and parents were non-blind to group assignment and other potentially confounding factors.</p> <p><sup>2</sup>Downgraded due to serious imprecision as N &lt;400.</p> <p><sup>3</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of attrition bias as over twice as many dropouts in the experimental group relative to the controls (32% in experimental group and 15% in the control group).</p> <p><sup>4</sup>Downgraded due to very serious imprecision as N &lt;400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm.</p> <p><sup>5</sup>Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance and response bias as intervention administrators (parents) and participants were non-blind, and unclear/unknown risk of detection bias as the identity and blinding of outcome assessors not reported. Also high risk of attrition bias as over twice as many dropouts in the experimental group relative to the controls (32% in experimental group and 15% in the control group).</p>			

	L-carnosine supplement versus placebo
Outcome	Stereotyped behaviour
Outcome measure	GARS: Stereotyped Behavior
Study ID	CHEZ2002
Effect size (CI; p value)	SMD -0.41 (-1.13, 0.30; p = 0.26)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	Low <sup>1</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 31
Forest plot	1.9.4; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm.	

Tabulka E13.30. Souhrn důkazů: Vliv senzorkých intervencí na jádrový příznak autismu: omezené zájmy a rigidní a opakující se chování

	Neurofeedback versus treatment as usual
Outcome	Stereotyped behaviour
Outcome measure	SCQ: Stereotyped Behavior (1) Parent-rated (2) Teacher-rated
Study ID	KOUJZER2010
Effect size (CI; p value)	(1) Parent-rated SMD -1.41 (-2.41, -0.40; p = 0.006) (2) Teacher-rated SMD 0.56 (-0.33, 1.46; p = 0.22)
Heterogeneity (chi <sup>2</sup> ; p value; I <sup>2</sup> )	Not applicable
Quality of the evidence (GRADE)	(1) Very low <sup>1,2,3</sup> (2) Very low <sup>1,3,4</sup>
Number of studies/participants	K = 1; N = 20
Forest plot	1.9.5; Appendix 13
Note. <sup>1</sup> Downgraded for serious risk of bias - high risk of performance, response and detection bias as intervention administrators, participants and outcome assessors were non-blind. The risk of other bias due to potential conflict of interest is also high as neurofeedback equipment provided by manufacturer for trial. <sup>2</sup> Downgraded due to serious imprecision as N <400. <sup>3</sup> Downgraded due to strongly suspected publication bias - high risk of selective reporting bias as data cannot be extracted for 6-month follow-up. <sup>4</sup> Downgraded due to very serious imprecision as N <400 and 95% CI crosses both line of no effect and measure of appreciable benefit or harm.	

## Příloha F

### Vyhledávací strategie zdrojových doporučených postupů

#### Příloha F1

#### Vyhledávací strategie zdrojového KDP[CG128] NICE „Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum“

Tabulka F1.1. Vyhledávací strategie pro Medline (Ovid)

#	Searches	Results
1	AUTISTIC DISORDER/	11908
2	kanner.ti.ab.	103
3	(autistic or autism or asperger\$).ti.ab.	12680
4	CHILD DEVELOPMENT DISORDERS, PERVASIVE/ or ASPERGER SYNDROME/	1937
5	pervasive developmental disorder\$.ti.ab.	1152
6	asd.ti.ab.	3381
7	pdd.ti.ab.	1428
8	pdd-nos.ti.ab.	123
9	or/1-8	18509
10	limit 9 to yr="1990 -Current"	14512
11	limit 10 to english language	12964
12	limit 11 to humans	12212
13	letter.pt.	663009
14	comment.pt.	392943
15	or/13-14	799848
16	12 not 15	11332

Tabulka F1.2. Vyhledávací strategie pro Cochrane Central Register of Controlled Trials

#	Searches	Results
1	AUTISTIC DISORDER/	305
2	(autistic or autism).hw.	368
3	(autistic or autism or asperger\$).ti.ab.	447
4	CHILD DEVELOPMENT DISORDERS, PERVASIVE/ or ASPERGER	43

	SYNDROME/	
5	pervasive developmental disorder\$.ti,ab.	39
6	(asd or pdd or pdd-nos).ti,ab.	144
7	or/1-6	590
8	limit 7 to yr="1990 -Current"	479
9	(letter or comment).pt.	5057
10	8 not 9	473

Tabulka F1.3. Vyhledávací strategie pro DARE, CDSR

#	Searches	Results
1	AUTISTIC DISORDER.kw.	29
2	AUTISTIC SPECTRUM DISORDER.kw.	11
3	(autistic or autism or asperger\$).tw,tx.	83
4	(pervasive\$ adj2 development adj2 disorder\$).tw,tx.	20
5	(asd or pdd).tw,tx.	31
6	pdd-nos.tw,tx.	6
7	or/1-6	98
8	limit 7 to last 19 years	98

Tabulka F1.4. Vyhledávací strategie pro Embase

#	Searches	Results
1	exp AUTISM/	14940
2	kanner.ti,ab.	72
3	(autistic or autism or asperger\$).ti,ab.	11449
4	(pervasive\$ adj2 development adj2 disorder\$).ti,ab.	21
5	(asd or pdd).ti,ab.	4334
6	pdd-nos.ti,ab.	124
7	or/1-6	18806
8	limit 7 to yr="1990 - Current"	16813
9	limit 8 to english language	15184

Tabulka F1.5. Vyhledávací strategie pro CINAHL

Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
S9	S8	- Publication Type: Book, Book Chapter, Case Study, Clinical Trial, Conference, Journal Article, Nursing Diagnoses, Practice Guidelines, Protocol, Research, Review, Systematic Review - Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (5724) <a href="#">View Details</a> InterfaceSearch ScreenDatabase
S8	S7	- Language: English Search modes - Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (5739) <a href="#">View Details</a> Interface
S7	S1 or S2 or S3	- Published Date from: 199001-200908 Search modes - Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (5764) <a href="#">View Details</a> Interface
S1	TI (kanner) or AB (kanner)  MH AUTISTIC DISORDER+	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (4764) <a href="#">View Details</a>

S6	or S4 or S5	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (5806) <a href="#">View Details</a> Interface
S5	S1 or S2 or S3 or S4 or S5	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (881) <a href="#">View Details</a> Interface
S4	TI (asd or pdd or pdd-nos) or AB (asd or pdd or pdd-nos)	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (343) <a href="#">View Details</a> Interface
S3	TI (pervasive developmental disorder*) or AB (pervasive developmental disorder*)	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (4321) <a href="#">View Details</a> Interface
S2	TI autistic or AB autistic or TI autism or AB autism or TI asperger* or AB asperger*	- Boolean/Phrase	<a href="#">View Results</a> (9) <a href="#">View Details</a> Interface

Tabulka F1.6. Vyhledávací strategie pro PsychINFO

#	Searches	Results
1	AUTISM/ or PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS/ or ASPERGERS SYNDROME/ or AUTISTIC THINKING/	15568
2	kanner.ti,ab.	164
3	(autistic or autism or asperger\$).ti,ab.	18082
4	CHILDHOOD SCHIZOPHRENIA/ or CHILDHOOD PSYCHOSIS/	1442
5	childhood psychos?s.ti,ab.	271
6	pervasive developmental disorder\$.ti,ab.	1649
7	asd.ti,ab.	1643
8	pdd.ti,ab.	834
9	pdd-nos.ti,ab.	158
10	or/1-9	20601
11	limit 10 to yr="1990 -Current"	15447
12	limit 11 to (human and english language)	13766
13	journal.pt.	1839225
14	and/12-13	10387

Tabulka F1.7. Vyhledávací strategie pro Health Technology Assessment

#	Searches	Results
1	AUTISTIC DISORDER/	23
2	kanner.ti,ab.	0
3	(autistic or autism or asperger\$).ti,ab.	23
4	CHILD DEVELOPMENT DISORDERS, PERVASIVE/ or ASPERGER SYNDROME/	2
5	pervasive developmental disorder\$.ti,ab.	0
6	asd.ti,ab.	2
7	pdd.ti,ab.	0
8	pdd-nos.ti,ab.	0
9	or/1-8	23
10	limit 9 to yr="1990 -Current"	23
11	limit 10 to english language	15

Tabulka F1.8. Vyhledávací strategie pro NHS Economic Evaluation Database

#	Searches	Results
1	AUTISTIC DISORDER/	11
2	kanner.ti,ab.	0
3	(autistic or autism or asperger\$).ti,ab.	11
4	CHILD DEVELOPMENT DISORDERS, PERVASIVE/ or ASPERGER SYNDROME/	4
5	pervasive developmental disorder\$.ti,ab.	3
6	asd.ti,ab.	0
7	pdd.ti,ab.	0
8	pdd-nos.ti,ab.	0

9	or/1-8	14
10	limit 9 to yr="1990 -Current"	14
11	limit 10 to english language	14

Tabulka F1.9. Vyhledávací strategie pro British Educational Index

No.	Database	Search term	Results
CP		[Clipboard]	0
1	British Education Index - 1975 to date	AUTISM#.W..DE.	597
2	British Education Index - 1975 to date	ASPERGER-SYNDROME#.DF.	0

1975 to date		
--------------	--	--

	Index - 1975 to date		
3	British Education Index - 1975 to date	kanner.TI,AB.	1
4	British Education Index - 1975 to date	(autistic OR autism OR asperger\$).TI,AB.	531
5	British Education Index - 1975 to date	(pervasive ADJ developmental ADJ disorder\$).TI,AB.	12
6	British Education Index - 1975 to date	(asd OR pdd OR pddnos OR pddnos OR pdd ADJ nos).TI,AB.	15
7	British Education Index - 1975 to date	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	638
8	British Education Index - 1975 to date	YEAR=2009 OR YEAR=2008 OR YEAR=2007 OR YEAR=2006 OR YEAR=2005 OR YEAR=2004 OR YEAR=2003 OR YEAR=2002 OR YEAR=2001 OR YEAR=2000 OR YEAR=1999	67504
9	British Education Index - 1975 to date	7 AND 8	471
10	British Education Index - 1975 to date	9 AND LG=ENGLISH	471

Tabulka F1.10. Vyhledávací strategie pro Australian Educational Index

No.	Database	Search term	Results
CP		[Clipboard]	0
1	Australian Education Index - 1979 to date	AUTISM#.W..DE.	270
2	Australian Education Index - 1979 to date	ASPERGER-SYNDROME#.DE.	66
3	Australian Education Index - 1979 to date	kanner.TI,AB.	1
4	Australian Education Index - 1979 to date	(autistic OR autism OR asperger\$).TI,AB.	292
5	Australian Education Index - 1979 to date	(pervasive ADJ developmental ADJ disorder\$).TI,AB.	6
6	Australian Education Index - 1979 to date	(asd OR pdd OR pdd-nos OR pddnos OR pdd ADJ nos).TI,AB.	38
7	Australian Education Index - 1979 to date	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	341
8	Australian Education Index -	YEAR=2009 OR YEAR=2008 OR YEAR=2007 OR	74601

	1979 to date	YEAR=2006 OR YEAR=2005 OR YEAR=2004 OR YEAR=2003 OR YEAR=2002 OR YEAR=2001 OR YEAR=2000 OR YEAR=1999	
9	Australian Education Index - 1979 to date	7 AND 8	211

## Příloha F2

### Vyhledávací strategie zdrojového KDP [CG170] NICE „Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum, Autism spectrum disorder in under 19s: support and management“

**Tabulka F2.1. Obecná konstrukce vyhledávacích strategií**

Summary of systematic search strategies for clinical evidence					
Section 1					
Review area/s	Search type	Search construction	Study design searched	Databases searched	Date range searched
Review questions: 4.1,5.1,6.1,7.1, 9.1 (also includes sub questions)	Generic, evidence mapped to all review areas	General medical /topic specific databases - generic search: [(population terms) AND (systematic review/RCT study design filter)]  Grey literature databases - generic search: (population search terms only)	Quantitative systematic review, RCT	General medical databases: Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO  Topic specific databases: AEI*, ASSIA*, BEI*, CDSR*, CENTRAL*, CINAHL*, DARE*, ERIC*, HTA*, IBSS*, Sociological Abstracts, SSA*, SSCI*  Grey literature databases: HMIC*,	SR: 1995 to January 2013  RCT: database inception to January 2013

				PsycEXTRA, Social Policy and Practice	
--	--	--	--	---------------------------------------	--

**Notes:**  
*Evidence resulting from generic searches mapped to all review areas*

**Section 2**

Review area/s	Search type	Search construction	Study design searched	Databases searched	Date range searched
Experience of care and the organisation and delivery of care, RQ 1.1-1.3,2.1-2.2,3.1-3.4 (also includes sub	Focused search, supplements evidence retrieved from evidence retrieved from searches	General medical databases: [(population terms) AND (qualitative systematic review terms OR qualitative study terms OR ((service user experience, sensitive terms) AND survey terms) OR service user experience, specific terms)]  Topic specific databases: [(population terms) and (qualitative	General medical databases: qualitative systematic reviews, qualitative primary	General medical databases: Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO  Topic specific databases: AEI*, ASSIA*, BEI*,	1995 to January 2013
questions)	detailed in Section 1	systematic review filter)]	studies, surveys  Topic specific databases: qualitative systematic reviews	CINAHL, ERIC*, IBSS*, Sociological Abstracts, SSA*, SSCI*	

**Notes:** *Supplements evidence captured by searches set out in Section 1*

\* AEI (Australian Education Index), ASSIA (Applied Social Services Index and Abstracts), BEI (British Education Index), CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews), CENTRAL [COCHRANE database of RCTs and other controlled trials), CINAHL, (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), DARE (Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness), ERIC (Education Resources in Curriculum), HMIC (Health Management Information Consortium), HTA (Health Technology Assessment database), IBSS (International Bibliography of Social Science), SSA (Social Services Abstracts), SSCI (Social Sciences Citation Index - Web of Science)

## Příloha G

**Doporučení: Psychosociální intervence – adaptace části doporučeného postupu NICE „Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]“**

### Příloha G1: Doporučení psychosociální intervence

Doporučení pro oblast psychosociálních intervencí jsou prozatím uvedena v této příloze. V další verzi KDP při aktualizaci budou zpracována do samostatné kapitoly ve formě doporučení.

#### Úvod

Termínem autismus rozumíme deficity a kvalitativní rozdíly v oblasti reciproční sociální interakce a komunikace, které se vyskytují v kombinaci s omezenými zájmy, rigidním, opakujícím se chováním, často s celoživotním dopadem. Kromě těchto rysů se u dětí a dospívajících s autismem často vyskytuje celá řada kognitivních, jazykových, zdravotních, emočních, behaviorálních problémů a poruch učení včetně potřeby dodržování rutiny, potíží s porozuměním druhým lidem ve smyslu chápání jejich záměrů, pocitů a perspektiv, poruch spánku a příjmu potravy a psychických problémů, jako jsou úzkosti, deprese, problémy s pozorností, sebepoškozováním, někdy i agresivitou či jiným chováním náročným na péči. Tyto projevy mohou podstatně ovlivnit kvalitu života jedince, jeho rodiny nebo dalších pečovatелů a vést k vyšší sociální zranitelnosti.

Klinický obraz autismu je značně různorodý, autismus se liší mírou závažnosti, vliv má přítomnost různých doprovodných poruch a onemocnění i úroveň kognitivních schopností. Ty u některých jedinců mohou spadat do pásma hluboké poruchy intelektu, u jiných může být inteligenční kvocient (IQ) průměrný či nadprůměrný.

Poruchy autistického spektra jsou diagnostikovány u dětí a dospělých, pokud chování splňuje kritéria definovaná v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů, desáté revize (MKN-10) a Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch, pátém vydání (DSM-V) a má významný dopad na adaptační funkce jedince.

V současné době je v ČR stále v platnosti [desátá revize \(MKN-10\)](#). [Světová zdravotnická organizace \(WHO\)](#) připravila 11. revizi [MKN](#), která vstoupila v platnost dne 1. ledna 2022 s pětiletým přechodným obdobím. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky v rámci projektu [Národního centra pro medicínské nomenklatury a klasifikace](#) pracuje na procesu implementace MKN-11 do českého systému zdravotní péče, který potrvá několik let (ÚZIS, 2022).

MKN-10 pracuje s dílčími nosologickými jednotkami jako autismus, Aspergerův syndrom a atypický autismus. DSM-V a MKN-11 používají již pouze termín „porucha autistického spektra.“ V těchto pokynech budeme používat termín poruchy autistického spektra (PAS), který zahrnuje všechny kategorie, ale i termín autismus, protože je kratší a pro některé osoby s autismem přijatelnější.<sup>1,2</sup>

Autismus již nepovažujeme za vzácný, současné studie přinášejí důkazy o tom, že jde o běžně se vyskytující poruchu, u které je celosvětová prevalence odhadována mezi 1–2 %.<sup>2,3</sup> Autismus je častěji diagnostikován u chlapců.

Jádrové projevy autistického chování jsou zřetelné již v raném dětství, i když některé rysy se mohou projevit až při změně situace, například po nástupu do mateřské školy nebo školy, méně často po přechodu na střední školu. Regrese nebo stagnace vývoje jazyka a sociálního chování se vyskytuje nejméně u třetiny autistických dětí. Obvykle, ale ne výhradně, k tomu dochází mezi prvním a druhým rokem života. Příčiny regrese a stagnace nejsou známy.

Projevy autismu se liší v souvislosti s věkem, proměňují se, jak dítě dospívá, vliv také má, jak daný jedinec reaguje na požadavky prostředí, na intervence a celkově v kontextu souběžně se vyskytujících poruch.

Přibližně 70 % osob s autismem splňuje diagnostická kritéria pro nejméně jednu další (často nerozpoznanou) psychiatrickou poruchu, která dále zhoršuje psychosociální fungování. Nejčastěji jde o poruchu aktivity a pozornosti (ADHD) nebo úzkostné poruchy. Studie v posledních pěti letech ukazují, že intelektové postižení (IQ nižší než 70) se vyskytuje přibližně u třetiny dětí s autismem.<sup>2,3</sup> Většina osob tak nemá poruchu intelektu, proto se podpora a výzkum zaměřily tímto směrem. Je třeba si ale uvědomit, že děti i dospělí s autismem a závažnějšími vývojovými poruchami intelektu (IQ < 50) a těžce omezenými komunikačními dovednostmi, u nichž smysluplná řeč nedosahuje úrovně vět, mají rozdílné vzdělávací potřeby, nemohou být ponecháni zcela o samotě, potřebují 24 hodinový přístup k péči dospělého a kompletní podporu při zajišťování základních životních potřeb.<sup>2</sup> Kvůli náročnosti péče je zapotřebí podpoře osob se závažnými formami autismu a jejich rodinám věnovat zvláštní pozornost i přes to, že tato skupina s nejzávažnějším funkčním postižením tvoří menší část spektra.

Termín chování náročné na péči (dříve problémové chování) se používá k popisu chování, které se často vyskytuje u osob s vývojovými poruchami, jako jsou například poruchy intelektu a autismu. Mezi chování náročné na péči řadíme fyzickou agresi vůči vlastní osobě (sebepoškozování), nadměrnou intenzitu jinak „běžného chování“ jako například houpání či bouchání hlavou, fyzickou agresi vůči ostatním, ničení majetku, výbuchy vzteku, vysokou míru opozičního chování a vzdoru, verbální agresi, neusměrnitelnou nebo velmi obtížně usměrnitelnou mobilitu a podobné projevy vyžadující podporu nebo způsobující výraznou zátěž pro okolí. Vzorce chování náročného na péči jsou velmi různorodé a proměnlivé; chování může být časté, nebo vzácné a jednotlivé činy mohou mít pro dotyčnou osobu a její okolí lehké, nebo těžké důsledky. Může dojít k fyzickému zranění osoby nebo jejích pečovateli, ale také ke ztrátě příležitostí účastnit se domácích, školních, pracovních a volnočasových aktivit v širší komunitě. Důsledkem také mohou být špatné mezilidské vztahy či vyloučení ze školy. Zátěž pro pečující osoby je značná. Chování náročné na péči obvykle způsobuje vysokou míru stresu a často omezuje další příležitosti rodičů, kteří se v některých případech kvůli péči o syna nebo dceru musí vzdát zaměstnání nebo musí omezit své pracovní aktivity, protože jiné možnosti jsou vzhledem k závažnosti chování vyloučeny.

Chování náročné na péči má i významně negativní dopad na další rodinné příslušníky, zejména na sourozence. Nejen že se mohou stát oběťmi agrese, ale chování náročné na péči také snižuje pozornost rodičů, omezují se možnosti rodinných aktivit a vznikají obavy z přivedení si přátel domů.

Chování náročné na péči má negativní ekonomické důsledky pro rodinu, zdravotnictví, školství a sociální péči. Je častým důvodem potřeby vysoce nákladného specializovaného vzdělávání, může vést k omezení přístupu ke vzdělávání nebo vynucenému individuálnímu vzdělávání v domácím prostředí. U dospělých s vývojovými poruchami je chování náročné na péči často uváděno jako důvod pro psychiatrické hospitalizace a dlouhodobou péči.

Původní názor byl, že autismus je velmi málo ovlivnitelná neurovývojová porucha. V současné době je pohled na autismus optimističtější. Systematické přehledy a metaanalýzy publikované v posledních deseti letech přišly s důkazy vycházejícími z vysoce kvalitních studií vedených univerzitami ve vyspělých zemích, že psychosociální intervence u některých osob mohou zmírnit dopad autismu na vývoj jedince.<sup>4,5,6</sup>

Longitudinální výzkum naznačuje, že někteří jedinci dokážou kompenzovat obtíže spojené s autismem způsoby, které vedou k velmi pozitivním výsledkům.<sup>7,5</sup>

V důsledku těchto zjištění již není otázkou, zda změna a zlepšení jsou u osob s autismem možné, ale spíše jaké faktory umožňují lidem s autismem prožít pozitivní, naplňující životy, jaké jsou klíčové prvky efektivní intervence a jaké jsou mikro-environmentální a makro-environmentální překážky, které brání pozitivní změně.<sup>8</sup>

Existuje také mnoho tvrzení o „vyléčení“ autismu, která ale nejsou podložena důkazy. Každopádně existují intervence, které mohou zlepšit některé jádrové projevy autismu, chování a obtíže, které se s autismem běžně pojí, a dokážou také podpořit rodiny a pečovatele. Existují také důkazy o léčebných strategiích, které dokáží efektivně snižovat chování náročné na péči. Tento klinický doporučený postup (KDP) přináší souhrnný přehled způsobů, jakými mohou odborníci v oblasti zdravotní a sociální péče poskytovat podporu, léčbu a pomoc dětem a dospívajícím s PAS, jejich rodinám a pečovatelům, a to od raného věku až po období přechodu do dospělosti.

Dobrá komunikace mezi zdravotníky, dětmi s PAS, jejich rodinami a pečovateli je nezbytná. Měla by se opírat o písemné informace založené na důkazech, které jsou přizpůsobeny individuálním potřebám konkrétní osoby. Podpora, péče a informace, které od zdravotníků lidé dostávají, by měly respektovat kulturu daného jedince a měly by být přístupné také pro lidi s dalšími potřebami, který vyplývají z jejich tělesných, smyslových, komunikačních nebo mentálních postižení, a lidem, kteří nemluví nebo nečtou česky.

## Klíčové priority

V rámci doporučení o nefarmakologické terapii jsou následující doporučení považována za prioritní:

- Zajistěte přístup ke službám zdravotní a sociální péče.
- Rozšiřujte znalosti a kompetence pracovníků ve zdravotní a sociální péči.
- Věnujte pozornost úpravám sociálního a fyzického prostředí a procesům zdravotní a sociální péče.
- Zvolte vhodné formy specifické psychosociální intervence.
- Předvídejte chování náročné na péči a věnujte se preventivním opatřením.

- U chování náročného na péči zvažujte psychosociální intervence jako metodu první volby.
- Při nedostatečné efektivitě psychosociálních intervencí zvažte farmakologickou léčbu.
- Nabízejte podporu i rodinám a pečovatelům.
- Věnujte pozornost procesu přechodu do služeb pro dospělé.

### **Přístup ke službám zdravotní a sociální péče**

Je zapotřebí zajistit, aby všechny děti a dospívající s PAS měli přístup ke zdravotním a sociálním službám včetně služeb v oblasti duševního zdraví, a to bez ohledu na jejich intelektové schopnosti nebo jakoukoli doprovodnou diagnózu.

### **Znalosti a kompetence pracovníků ve zdravotní a sociální péči**

Všichni pracovníci ve zdravotnictví, sociálních službách a vzdělávání, kteří pracují s dětmi s PAS, by měli absolvovat školení o autismu, vhodném přístupu a intervenčních metodách. Vzdělávací curriculum by mělo obsahovat tato témata:

- popis a vývoj autismu,
- popis a vývoj chování náročného na péči u dětí a dospívajících s PAS,
- rozpoznání častých komorbidit, jako jsou:
  - psychické problémy, například úzkosti a deprese,
  - fyzické zdravotní problémy, jako je například epilepsie,
  - problémy se spánkem,
  - jiné neurovývojové poruchy, jako je například porucha aktivity a pozornosti (ADHD).
- význam klíčových přechodových období, jako je změna škol nebo zdravotních či sociálních služeb,
- zkušenosti a jejich dopad na život dítěte s PAS,
- vliv autismu na rodinu (včetně sourozenců) nebo pečovatele,
- vliv sociálního a fyzického prostředí na dítě s PAS,
- jak vyhodnocovat rizikové faktory (například sebepoškozování, ubližování druhým, zanedbávání se, rozpad rodiny, zánik podpory v místě bydliště, šikanu nebo zneužívání jinými osobami) a jak vypracovat plán řízení rizik,
- proměňující se potřeby, které vznikají s pubertou (včetně chápání intimních vztahů a souvisejících problémů, které se mohou objevit, například nechápání chování druhých),
- jak poskytovat individualizovanou péči a podporu a zajistit konzistentní přístup ve všech prostředích,
- osvojení dovedností využitelných při komunikaci s dítětem nebo dospívajícím s PAS.

### **Úpravy sociálního a fyzického prostředí a procesů péče**

Zohledněte vlastnosti fyzického prostředí, ve kterém jsou děti s PAS podporovány a ve kterém je o ně pečováno. Je potřeba minimalizovat jakýkoli negativní dopad vlivů prostředí tím, že:

- poskytnete vizuální podporu například ve formě obrázků, fotografií, symbolů, znaků nebo psaných slov, které dávají dítěti smysl,

- osobní prostor a jeho velikost přiměřeně upravíte a přizpůsobíte individuálním potřebám, zohledníte potřebu soukromí,
- budete respektovat a zohledňovat individuální míru smyslové citlivosti na podněty z prostředí (např. na osvětlení, hluk, fyzický kontakt, barvy stěn a nábytku).

Upravte a přizpůsobte procesy zdravotní nebo sociální péče například tím, že:

- přijmete pacienty nebo klienty na začátku nebo na konci dne, aby se u nich minimalizovala čekací doba,
- poskytnete rodičům možnost konzultace před samotným vyšetřením dítěte (emailem, telefonicky, nebo osobně, a to bez přítomnosti samotného dítěte). Rodiče tak mohou lékaře seznámit například se specifiky v chování, jejich možnému předcházení a zvládnutí,
- poskytnete dětem, které v nemocnici potřebují celkovou anestezii (například při ošetření zubů), jednolůžkové pokoje.

### Psychosociální intervence

Zamyslete se nad výběrem vhodné formy specifické sociálně-komunikační intervence, která bude cílit na nápravu jádrových projevů autismu a která bude zahrnovat strategie založené na hře s rodiči, pečovateli a učiteli s cílem rozvíjet sdílenou pozornost a zapojení dítěte s PAS do reciproční komunikace a sociální interakce. Strategie by měly:

- zahrnovat techniky regulace stresu a seberegulace, které posilují, rozvíjí a rozšiřují komunikaci, interaktivní hru a rutinní sociální dovednosti (každodenní sociální činnosti),
- být přizpůsobeny vývojové úrovni dítěte,
- zaměřovat se na to, aby rodiče, pečovatelé, učitelé nebo vrstevníci lépe porozuměli komunikačnímu a interakčnímu chování dítěte s PAS, přistupovali k němu citlivě a dokázali na něj vhodně reagovat,
- zahrnovat do intervence terapeutické techniky modelování (sociálního učení),
- získávat zpětnou vazbu pomocí pořizování videonahrávek interakcí.

Sociálně-komunikační intervenci by měl provádět vyškolený odborník. U dětí předškolního věku zvažte zapojení rodičů, pečovatelů nebo učitelů do terapeutického procesu. U dětí školního věku se zamyslete nad zapojením vrstevníků.

### Předvídaní chování náročného na péči a jeho prevence

Věnujte pozornost faktorům, které mohou zvyšovat riziko chování náročného na péči a způsobovat tak problémy při posuzování schopností a výkonu dětí a dospívajících s PAS a při plánování péče o ně. Patří sem:

- poruchy komunikace, které mohou způsobovat potíže s porozuměním situacím nebo s vyjadřováním potřeb a přání,
- souběžně se vyskytující fyzické obtíže, jako je například bolest nebo gastrointestinální problémy,

- souběžně se vyskytující psychické problémy, jako jsou úzkosti nebo deprese, a jiné neurovývojové poruchy, jako je například ADHD,
- vlastnosti fyzického prostředí, jako jsou osvětlení a míra hluku,
- vlastnosti sociálního prostředí zahrnující domov, školu a místa, kde probíhají volnočasové aktivity včetně přítomnosti naplňujících vztahů a smysluplnosti probíhajících aktivit,
- změny v ustáleném programu (rutině) nebo změny v osobních poměrech,
- vývojové změny včetně puberty,
- šikanování nebo zneužívání jinými osobami,
- neúmyslné posilování chování náročného na péči,
- absence předvídatelnosti a struktury.

### Psychosociální intervence u chování náročného na péči

Pokud nebyl zjištěn žádný další společně s autismem se vyskytující problém v oblasti duševního zdraví nebo chování, tělesná porucha nebo problémový faktor prostředí, který by vyvolával, udržoval nebo posiloval problémové chování, nabídněte dítěti na základě funkčního posouzení chování psychosociální intervenci jako léčbu první volby.

### Farmakologická léčba u chování náročného na péči

Při snaze o zvládnání problémového chování u dětí s PAS nasadte medikaci pouze v případě, že psychosociální nebo jiné intervence nebyly dostatečně efektivní, anebo je chování náročné na péči příliš závažné. Souběžně s medikací vždy uplatňujte psychosociální intervence. Medikaci předepisuje a její užívání sleduje dětský psychiatr. Farmakologickým intervencím je věnován samostatný dokument klinických doporučených postupů.

### Rodiny a pečovatelé

Nabídněte rodinám včetně sourozenců a pečovatelů posouzení jejich vlastních potřeb. Zjistěte, zda:

- mají osobní, sociální a emoční podporu,
- mají praktickou podporu v jejich pečovatelské roli, což zahrnuje možnosti krátkého odpočinku a plán pro případ nouze,
- mají plán na budoucí péči a zda tento plán zahrnuje období přechodu do služeb pro dospělé,
- je prodiskutován a psychologicky ošetřen proces separace rodičů a dítěte s PAS.

### Přechod do služeb pro dospělé

- Pro dospívající ve věku 16 let a starší, jejichž potřeby jsou komplexní nebo závažné, by měla být dostupná speciální sociální služba, tzv. tranzitní program podpory, který by usnadňoval dospívajícím s autismem přechod ze školního prostředí do zaměstnání, případně k jiným formám sociálních, vzdělávacích či zdravotních služeb.
- Do plánování budoucnosti zapojte dospívajícího člověka s PAS, a kde je to vhodné i jeho rodiče nebo pečovatele.

- Věnujte pozornost procesu rozhodování rodičů a pečovatelů o odchodu jejich dětí z domova, hledání vhodného bydlení či zařízení a v zájmu zdravé socializace podpořte jejich snahu o osamostatňování dítěte.
- Poskytněte dospívajícím a jejich rodičům nebo pečovatelům informace o službách pro dospělé, včetně jejich možnosti žádat v určitých případech o přiznání sociálních dávek a v 18 letech o přiznání invalidního důchodu.

## Doporučení

### 1 Obecné zásady v oblasti péče a podpory

#### Přístup ke službám zdravotní a sociální péče

- 1.1 Zajistit, aby všechny děti a dospívající s PAS měli plný přístup ke zdravotním a sociálním službám včetně služeb v oblasti duševního zdraví, bez ohledu na jejich intelektové schopnosti nebo jakoukoli doprovodnou diagnózu.

#### Organizace a poskytování služeb

- 1.2 Celkové uspořádání a rozvoj národních a regionálních služeb (včetně zdravotnických služeb, služeb v oblasti duševního zdraví, služeb pro osoby s poruchami učení a intelektu, vzdělávání a sociálních služeb) pro děti s PAS by měla koordinovat odborná multidisciplinární strategická skupina pro PAS (cílicí na osoby s PAS všech věkových kategorií) a pracující v souladu s v České republice adaptovanými pokyny NICE: Poruchy autistického spektra u osob mladších 19 let: časný záchyt, předání a diagnostika<sup>9</sup> a pokyny NICE vypracovanými pro dospělé „Autism Spectrum Disorder in Adults: Diagnoses and Management“<sup>10</sup> (k dispozici je pouze originální verze v angličtině).
- 1.3 Posuzování, řízení a koordinace péče o děti a dospívající s PAS by měly být poskytovány prostřednictvím regionálních a/nebo národních specializovaných zařízení s multidisciplinárními týmy, ve kterých by měli pracovat odborníci z oblasti zdravotnictví, duševního zdraví, poruch učení a intelektu, vzdělávání a sociální péče v souladu s v České republice adaptovanými pokyny NICE: Poruchy autistického spektra u osob mladších 19 let: časný záchyt, předání a diagnostika<sup>9</sup> a pokyny NICE vypracovanými pro dospělé Autism Spectrum Disorder in Adults: Diagnoses and Management<sup>10</sup> (k dispozici je pouze originální verze v angličtině).
- 1.4 Národní nebo regionální zařízení specializovaná na PAS by měla zajistit, aby každé dítě s diagnostikovaným autismem mělo svého koordinátora péče (tzv. „*case managera*“), který bude řídit a koordinovat léčbu, péči, podporu a přechod do služeb určené pro dospělé v souladu s v České republice adaptovanými pokyny NICE: Poruchy autistického spektra u osob mladších 19 let: časný záchyt, předání a diagnostika.<sup>9</sup>
- 1.5 Národní nebo regionální zařízení specializovaná na PAS by měla poskytovat (nebo organizovat) intervence a péči doporučené v těchto pokynech i skupinám osob, které mají kvůli příslušnosti k dané skupině specifické potřeby. Patří sem:

- batolata do tří let,

- děti a dospívající,
- dívky a ženy,
- minoritní etnické skupiny,
- přistěhovalci a váleční uprchlíci,
- osoby ze sociálně znevýhodněného prostředí,
- osoby s těžkými formami autismu,
- osoby s regreseem v dovednostech,
- osoby se souběžnými onemocněními či poruchami, jako jsou:
  - těžká zraková a sluchová postižení,
  - jiné zdravotní problémy včetně epilepsie nebo problémů se spánkem a vylučováním,
  - motorické poruchy včetně dětské mozkové obrny,
  - poruchy intelektu,
  - závažné poruchy komunikace včetně nedostatečně rozvinuté řeči nebo jiné komplexní poruchy řeči,
  - problémy s duševním zdravím.

1.6 Národní a regionální zařízení specializovaná na autismus by měla hrát klíčovou roli při poskytování a koordinaci:

- specializované péče a intervence pro děti s PAS včetně těch, které žijí ve specializovaných domovech a jiných pobytových zařízeních,
- poradenství, školení a podpory zdravotnických, školských a sociálních pracovníků (včetně zaměstnanců pobytových a komunitních zařízení), která se podílejí na péči o děti s autismem,
- poradenství a intervencí na podporu funkčních adaptivních dovedností, včetně komunikace a dovedností potřebných pro činnosti každodenního života,
- prevence, vyhodnocování a zvládání chování náročného na péči,
- hodnocení a zvládání souběžných poruch a obtíží,
- monitorování a hodnocení proměňujících se potřeb v průběhu dětství a dospívání, zejména s přihlédnutím k období přechodu do služeb pro dospělé,
- podpora přístupu k volnočasovým a zábavným aktivitám,
- podpora přístupu ke službám v oblasti vzdělávání, bydlení a zaměstnanosti a udržování kontaktu s nimi,
- poskytování podpory rodinám (včetně sourozenců) a pečovatelům, včetně nabídky odlehčovacích, respitních služeb,
- vypracování protokolů pro:
  - sdílení informací, komunikaci a spolupráci mezi službami zdravotní péče, vzdělávání a sociální péče, včetně opatření pro přechod do služeb pro dospělé,
  - spolupráci na uspořádání péče s poskytovateli primární péče a zajišťovat jasnou komunikaci mezi poskytovateli primární a sekundární péče.

1.7 Pokud je nabídka služeb na regionální úrovni nedostatečná nebo vyžaduje speciální dovednosti, je třeba odkázat děti s autismem na organizace poskytující služby na nadregionální nebo celostátní úrovni. Stává se to zejména v případech, že:

- u dítěte s PAS je přítomna souběžně jiná porucha nebo onemocnění, například závažné smyslové nebo pohybové postižení nebo duševní porucha, nebo
- reakce na terapeutické intervence poskytované regionálním zařízením je málo úspěšná.

### Informovanost a zapojení do rozhodování

1.8 Poskytněte dětem s PAS, jejich rodinám a pečovatelům informace o autismu. Informujte je o dostupných možnostech podpory a přístupech, které jsou vhodné pro naplnění jejich potřeb a odpovídají jejich vývojové úrovni. Dodejte:

- kontakty na regionální a národní organizace, které poskytují:
  - podporu a umožňují rodinám nebo pečovatelům setkávat se s lidmi se zkušenostmi s autismem,
  - informace o kurzech o autismu,
  - právní, základní sociální a odborné sociální poradenství,
  - informace o vzdělávacích a volnočasových aktivitách a možnostech sociální podpory,
- informace o dostupných službách a terapiích,
- informace, které pomáhají připravit se na budoucnost, například na přechod do služeb pro dospělé.

1.9 Přijměte opatření, abyste mohli podporovat děti s PAS a jejich rodinné příslušníky a pečovatele v období, kdy potřebují zvýšenou podporu, což bývá například v době velkých životních změn jako je puberta, nástup do školy nebo změna školy nebo narození sourozence.

1.10 Komunikujte s dětmi s PAS a jejich rodinami a pečovateli o tom, zda chtějí být zapojeni do společného rozhodování a tato zjištění ověřujte v pravidelných intervalech. Pokud děti projeví zájem, nabídněte jim spolupracující (kolaborativní) přístup k léčbě a péči, který zohlední jejich preference.

## 2 Rodiny a pečovatelé

2.1 Poskytněte všem rodinám (včetně sourozenců) a pečovatelům ústní a písemné informace o:

- potřebě odpočinku a různých formách odlehčovacích služeb a respitní péče,
- možnosti formálního posouzení jejich vlastních potřeb v oblasti fyzického a duševního zdraví a způsobu, jak je řešit.

2.2 Nabídněte rodinám (včetně sourozenců) a pečovatelům posouzení jejich vlastních potřeb, zjistěte, zda mají:

- dostatek osobní, sociální a emoční podpory,
- praktickou podporu v jejich pečovatelské roli, včetně možnosti krátkého odpočinku a existence plánu pro případ nouze,

- plán budoucí péče včetně plánu přechodu do služeb pro dospělé.

2.3 Po zjištění potřeb rodin a pečovatелů diskutujte o pomoci, která je regionálně k dispozici, a s ohledem na jejich preference jim nabídněte informace, poradenství, školení a podporu, zejména pokud:

- potřebují pomoc s osobní, sociální nebo emocionální péčí o dítě s PAS včetně naplňování potřeb souvisejících s věkem, jako je péče o vlastní osobu, vztahy nebo sexualita,
- se podílejí na poskytování intervence pro dítě s PAS ve spolupráci s odborníky v oblasti zdravotní a sociální péče.

### 3 Specifické intervence cílící na jádrové rysy autismu

#### Psychosociální intervence

3.1 Zamyslete se nad výběrem vhodné formy specifické sociálně-komunikační intervence, která bude cílit na nápravu jádrových projevů autismu a která bude zahrnovat strategie založené na hře s rodiči, pečovateli a učiteli s cílem rozvíjet sdílenou pozornost a zapojení se dítěte do reciproční komunikace a sociální interakce. Strategie by měly:

- být přizpůsobeny vývojové úrovni dítěte,
- cílit na to, aby rodiče, pečovatelé, učitelé nebo vrstevníci lépe porozuměli komunikačnímu a interakčnímu chování dítěte s PAS, přistupovali k němu citlivě a dokázali na něj vhodně reagovat,
- zahrnovat terapeutické techniky modelování (sociálního učení) a zpětnou vazbu pomocí pořizování videonahrávek interakcí,
- zahrnovat techniky, které posilují, rozvíjí a rozšiřují komunikaci, interaktivní hru a ustálené sociální dovednosti (sociální rutinní činnosti) dítěte.

Sociálně-komunikační intervenci by měl vést vyškolený odborník. U dětí předškolního věku zvažte zapojení rodičů, pečovatелů nebo učitelů do terapeutického procesu. U dětí školního věku se zamyslete nad zapojením vrstevníků.

#### Farmakologické a dietní intervence

3.2 Pro léčbu jádrových příznaků u dětí a dospívajících nepoužívejte následující intervence:

- antipsychotika,
- antidepressiva,
- antikonvulziva,
- eliminační diety (například bezlepkovou nebo bezkaseinovou dietu).

### 4 Intervence zaměřené na chování náročné na péči

#### Předvídání a prevence chování náročného na péči

- Věnujte pozornost faktorům, které mohou zvyšovat riziko chování náročného na péči a způsobovat tak problémy při posuzování schopností a výkonu dětí s PAS a při plánování péče o ně. Patří sem:
  - poruchy komunikace, které mohou způsobovat potíže s porozuměním situacím nebo s vyjadřováním potřeb a přání,

- souběžně se vyskytující fyzické obtíže, jako je například bolest nebo gastrointestinální problémy,
- souběžně se vyskytující psychické problémy, jako jsou úzkosti nebo deprese, a jiné neurovývojové poruchy, jako je ADHD,
- vlastnosti fyzického prostředí, jako jsou osvětlení a míra hluku,
- vlastnosti sociálního prostředí zahrnující domov, školu a místa, kde probíhají volnočasové aktivity,
- změny v ustáleném programu (rutině) nebo změny v osobních poměrech,
- vývojové změny včetně puberty,
- šikanování nebo zneužívání jinými osobami,
- neúmyslné posilování chování náročného na péči,
- absence předvídatelnosti a struktury.

4.1 Vypracujte společně s dítětem a jeho rodinou nebo opatrovníky plán péče, který popisuje kroky potřebné k řešení faktorů, které mohou vyvolávat problémové chování a zahrňte tato témata:

- plán léčby, například souběžných tělesných a duševních obtíží a problémů s chováním,
- plán podpory, například pro rodiny nebo pečovatele,
- plán nezbytných úprav, například navýšení struktury a minimalizaci nepředvídatelnosti.

#### Posouzení a počáteční intervence v případě chování náročného na péči

4.2 Pokud se chování dítěte stane náročným na péči, zanalyzujte a přehodnoťte faktory uvedené v plánu péče a zjistěte, zda se neobjevily nové faktory, které by mohly toto chování vyvolat.

4.3 Nabídněte následující opatření k řešení faktorů, které mohou vyvolávat nebo udržovat chování náročné na péči:

- léčbu somatických onemocnění a poruch nebo jiných souběžných obtíží souvisejících s duševním zdravím a chováním,
- intervenci zaměřující se na úpravy prostředí, jako je:
  - poskytování poradenství rodinám a pečovatelům,
  - úpravy nebo přizpůsobení fyzického prostředí (viz doporučení 1.9).

4.4 Pokud i přes pokusy o řešení možných příčin zůstává chování náročné na péči, poradte se s kolegy a proveďte multidisciplinární přezkoumání.

4.5 Při výběru intervence v průběhu multidisciplinárního přezkoumání vezměte v úvahu následující skutečnosti:

- povahu, závažnost a dopad chování náročného na péči,
- fyzické a komunikační potřeby a schopnosti dítěte,
- faktory prostředí,
- podporu a školení, které mohou rodiny, pečovatelé nebo zaměstnanci potřebovat k účinnému provádění intervence,
- preference dítěte a jeho rodiny či pečovatelů,
- zkušenosti dítěte s předchozími intervencemi a jeho reakce na ně.

## Psychosociální intervence v případě chování náročného na péči

4.6 Pokud nebyl zjištěn žádný další společně s autismem se vyskytující problém v oblasti duševního zdraví nebo chování, tělesná porucha nebo problémový faktor prostředí, který by vyvolával, udržoval nebo posiloval problémové chování, nabídněte dítěti na základě funkčního posouzení chování psychosociální intervenci jako léčbu první volby.

4.7 Funkční hodnocení by mělo identifikovat:

- faktory, které s největší pravděpodobností vyvolávají toto chování,
- vzorce chování,
- potřeby, které se dítě snaží svým chováním naplnit,
- důsledky chování (tj. posílení, které chování přináší).

4.8 Psychosociální intervence v případě chování náročného na péči by měly:

- jasně identifikovat důvody chování náročného na péči (čeho se dítě s PAS svým chováním snaží dosáhnout),
- zaměřovat se na výsledky, které jsou provázány s kvalitou života,
- zabývat se posuzováním a úpravou faktorů prostředí, které mohou přispívat k zahájení nebo udržování chování náročného na péči,
- jasně definovat intervenční strategii, která zohledňuje vývojovou úroveň a souběžně se vyskytující obtíže dítěte,
- stanovit časový rámec pro dosažení cílů intervence (modifikovat intervenční strategie, pokud nedochází ke změně ve stanoveném čase),
- posuzovat chování před intervencí a po ní, systematicky vyhodnocovat plnění cílů intervence a zjišťovat, zda se daří dosahovat dohodnutých výsledků,
- důsledně uplatňovat strategie ve všech prostředích (například doma i ve škole),
- na způsobech intervence by se měli shodnout rodiče, pečovatelé a odborníci a dodržovat je ve všech prostředích (doma, ve škole, v sociálních sužbách).

## 5 Intervence zaměřené na rozvoj dovedností potřebných pro život

5.1 Nabídněte dětem a dospívajícím s PAS podporu při rozvoji adaptačních strategií. Naučte je, jak mohou využít příležitosti a nabídku volnočasových aktivit i zaměstnání, komunitní služby a veřejnou dopravu.

## 6 Intervence u autismu, které by se neměly používat

6.1 Nepoužívejte neurofeedback k řešení problémů s řečí a jazykem.

6.2 Nepoužívejte trénink sluchové integrace k řešení problémů s řečí a jazykem.

6.3 Nepoužívejte omega-3 mastné kyseliny k řešení problémů se spánkem.

6.4 V žádném případě u dětí ani dospívajících nepoužívejte následující intervence k léčbě autismu:

- sekretin,
- chelataci,

- hyperbarickou oxygenoterapii.

## 7 Intervence při souběžných obtížích

7.1 Nabídněte psychosociální a farmakologické intervence pro zvládnání souběžných psychických nebo zdravotních problémů u dětí s PAS v souladu s:

- Klinické doporučené postupy NICE o poruše pozornosti s hyperaktivitou<sup>11</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o asociálním chování a poruchách chování dětí a mládeže<sup>12</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o zácpě u dětí<sup>13</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o depresi u dětí<sup>14</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o epilepsii<sup>15</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o obsedantně-kompulzivní poruše a tělesné dysmorfické poruše<sup>16</sup>
- Klinické doporučené postupy NICE o posttraumatické stresové poruše<sup>17</sup>

7.2 U dětí a dospívajících s PAS a úzkostnými poruchami, kteří mají verbální a kognitivní schopnosti pro zapojení do kognitivně-behaviorální terapie (KBT), zvažte účast na:

- skupinové KBT přizpůsobené potřebám dětí s PAS,
- individuální KBT pro děti, pro které jsou skupinové aktivity příliš obtížné.

7.3 Zvažte úpravu kognitivně-behaviorální terapie (KBT) pro děti s PAS a s úzkostnými poruchami tak, aby zahrnovala:

- trénink rozpoznávání emocí,
- častější využívání písemných a vizuálních informací a strukturovaných pracovních listů,
- konkrétnější a strukturovanější přístup,
- zjednodušení kognitivních aktivit, například pracovní listy s výběrem odpovědí,
- zapojení rodičů nebo pečovatелů do podpory provádění intervence, například jejich účast na terapeutických sezeních,
- udržování pozornosti pravidelnými přestávkami,
- začlenění zvláštních zájmů dítěte do terapie, pokud je to možné.

### Intervence při problémech se spánkem

7.4 Pokud se u dítěte s PAS objeví problém, posuďte:

- o jaký problém se spánkem jde (například zpožděné usínání, časté probouzení, neobvyklé chování, problémy s dýcháním nebo ospalost během dne),
- denní a noční spánkový režim a jeho změny,
- zda je doba spánku pravidelná,
- jaké je prostředí pro spánek, například:
  - úroveň hluku pozadí,
  - používání zatemňovacích rolet či závěsů,
  - přítomnost televize nebo počítače v ložnici,
  - sdílení ložnice s jinou osobou,
- přítomnost komorbidit, zejména úzkosti, hyperaktivity nebo jiných poruch chování,

- úroveň aktivity a fyzického cvičení během dne,
- případné somatické onemocnění nebo poruchy způsobující tělesné nepohodlí (například reflux, bolest ucha nebo zubů, zácpa nebo ekzém),
- účinky jakýchkoli léků,
- jakékoli další individuální faktory, o nichž se předpokládá, že mohou zlepšovat, nebo narušovat spánek, jako jsou emočně vypjaté vztahy nebo problémy ve škole,
- dopad problémů se spánkem a s tím souvisejícím chováním na rodiče nebo pečovatele a další členy rodiny.

7.5 Pokud dítě hlasitě chrápe, dusí se nebo se zdá, že během spánku přestává dýchat, obraťte se na otorinolaryngologa (ambulanci ORL), aby vyšetřil, zda se nejedná o zvětšenou adenoidní vegetaci, či syndrom obstrukční spánkové apnoe.

7.6 Vypracujte s rodiči nebo opatrovníky spánkový plán (často se jedná o specifickou intervenci zaměřenou na spánkové chování), který pomůže vyřešit zjištěné problémy se spánkem a nastolí pravidelný noční spánek. Požádejte rodiče nebo pečovatele, aby zaznamenávali spánek a bdění dítěte v průběhu dne a noci po dobu dvou týdnů. Tyto informace použijte k případné úpravě spánkového plánu a pravidelně jej revidujte, dokud se nevytvoří pravidelný spánkový režim.

7.7 Využívejte různé formy odpočinku, odlehčovací a respitní péče na jednu noc nebo déle. Přestávky může být nutné pravidelně opakovat, aby byla zajištěna dostatečná podpora rodičů nebo pečovatelů. Dohodněte s nimi četnost přestávek a zaznamenejte ji do plánu péče.

7.8 Používejte farmaka na podporu spánku pouze v případě, že:

- jste se poradili s lékařem s odbornými znalostmi v oblasti léčby autismu nebo dětské spánkové medicíny,
- problémy se spánkem přetrvávají i přes dodržování spánkového plánu,
- problémy se spánkem mají negativní dopad na dítě i jeho rodinu nebo pečovatele,
- zároveň používáte nefarmakologické intervence.

### Intervence při problémech se stravováním, včetně omezeného jídelníčku

7.9 Uvědomte si, že problémy se stravováním a omezeným jídelníčkem mohou vést k nedostatečnému příjmu živin, což může mít vážné následky.

7.10 Zmapujte a vyšetřete všechny problémy se stravováním, růstem nebo výživou, včetně omezeného jídelníčku. Sledujte a v případě potřeby odešlete dítě na speciální vyšetření.

7.11 Ke komplexnímu posouzení kvality výživy a nutričních deficiencí mohou posloužit krevní testy.

## 8 Přechod na služby pro dospělé

8.1 Dospívající s autismem by měli být komplexně kontrolně vyšetřeni přibližně ve 14 letech, aby se zjistilo, zda je zapotřebí pokračovat v podpoře a léčbě i v dospělosti.

8.2 Pokud je nutné pokračovat v léčbě a podpoře, zajistěte hladký přechod ke službám pro dospělé a poskytněte dospívajícímu a jeho rodině informace o léčbě a službách, které může potřebovat.

- 8.3 Načasování přechodu se může místně a individuálně lišit, ale obvykle by mělo být dokončeno do 19 let. Atypický postup by měl být odsouhlasen službami pro děti i dospělé.
- 8.4 V rámci přípravy na přechod do služeb pro dospělé by měli odborníci v oblasti zdravotní a sociální péče provést komplexní vyšetření dospívajícího.
- 8.5 Posouzení by mělo co nejlépe využívat existující dokumentaci o osobním, vzdělávacím, pracovním, sociálním a komunikačním fungování daného jedince a mělo by zahrnovat vyšetření všech souběžných onemocnění, zejména deprese, úzkostných poruch, poruchy aktivity a pozornosti (ADHD), obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) a celkového opoždění nebo poruch intelektu v souladu s pokyny NICE vypracovanými pro dospělé: „Autism Spectrum Disorder in Adults: Diagnoses and Management“<sup>2</sup> (k dispozici je pouze originální verze v angličtině).
- 8.6 Pro dospívající ve věku 16 let a starší, jejichž potřeby jsou komplexní nebo závažné, by měla být dostupná speciální sociální služba, tzv. tranzitní program podpory, který by usnadňoval dospívajícím s autismem přechod ze školního prostředí do zaměstnání, případně k jiným formám sociálních, vzdělávacích či zdravotních služeb.
- 8.7 Zapojte dospívajícího do plánování a případně i jeho rodiče nebo pečovatele.
- 8.8 Poskytněte dospívajícímu a jeho rodičům nebo opatrovníkům informace o službách pro dospělé a možnostech sociální podpory a také o možnosti požádat v 18 letech o invalidní důchod.
- 8.9 Při přechodu do služeb pro dospělé zvažte schůzku za účasti zdravotnických a sociálních pracovníků a dalších příslušných odborníků ze služeb pro děti a dospělé.

## Doporučení pro výzkum

### Význam koordinátora péče

Jaký vliv má koordinátor péče dětí a dospívajících s autismem (funkce je definovaná protokolem a jeho služby poskytovány navíc k běžné péči) na spokojenost rodičů, jejich fungování, míru stresu a psychopatologie?

#### Proč je to důležité

Autismus je definován jako chronická porucha způsobující u některých jedinců celoživotní postižení, avšak struktura zdravotnického managementu je obvykle vystavěna na základě poskytování jednorázové péče. Teorie a praxe managementu chronických onemocnění stejně jako široce vyjadřovaný názor uživatelů služeb ukazují, že model chronické péče vhodný pro osoby s chronickým onemocněním by se mohl uplatnit i u autismu a mohl by být i nákladově efektivní.

Přínos koordinátora péče pro děti a dospívající s PAS a jejich rodiny by měl být posuzován randomizovanou kontrolovanou studií (RCT), která by vyhodnotila krátkodobé a střednědobé výsledky (včetně nákladové efektivity). Kontrola výsledků výzkumu by měla proběhnout po nejméně 6 měsících a znovu po 12 měsících. Výsledky výzkumu (spokojenost rodičů, funkčnost, míra stresu a psychopatologie) by měly vycházet ze strukturovaných klinických rozhovorů, referencí rodičů i výpovědi vlastních subjektů s využitím validizovaných dotazníků a objektivních měření chování. Studie

musí být dostatečně velká, aby bylo možné určit přítomnost klinicky významných vlivů, zejména u dětí by měly být zkoumány mediátory a moderátory.

## **Zvládání chování náročného na péči u dětí a dospívajících s PAS**

Je skupinová intervence určená pro rodiče nebo pečovatele z klinického hlediska a z hlediska nákladů efektivní na snižování problémového chování v jeho rané či vymoňující se fázi, a to v krátkodobém a střednědobém horizontu, ve srovnání s obvyklou léčbou?

### **Proč je to důležité**

Chování náročné na péči je u dětí s PAS běžné, ale mnohým z nich se dostane péče až ve chvíli, kdy jsou poruchy chování již závažné, což znamená, že osoba s autismem ohrožuje sebe nebo ostatní nebo je její fungování v běžném životě již vážně narušené. V této době už mohou být behaviorální intervence nedostatečně efektivní. V této fázi se používá léčba antipsychotiky navzdory tomu, že její přínos je pouze symptomatický, má dlouhodobé nežádoucí účinky a obvykle se problémy s chováním i při jejím užívání navracejí.

Skupinová intervence zaměřená na edukaci rodičů (například vzdělávání rodičů v oblasti identifikace spouštěčů a vzorců posilování) by měla být hodnocena pomocí randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). Primárně očekávaným výsledkem by mělo být krátkodobé a střednědobé snížení výskytu a závažnosti problémového chování. Sekundárním výsledkem by mělo být snížení stresu rodičů a sourozenců, navýšení kvality života a adaptačních funkcí dítěte s PAS. Měla by být posuzována také střednědobá efektivita užívání léků. Do měření nákladové efektivity by se měla zahrnout široká škála služeb, jako je další podpora ve vzdělávání, náklady na sociální a zdravotní služby využívané rodinami dětí s PAS.

## **Léčba komorbidní úzkosti u dětí a dospívajících s PAS**

Jaká je srovnatelná klinická a nákladová efektivita farmakologických a psychosociálních intervencí u úzkostných poruch u dětí a dospívajících s PAS?

### **Proč je to důležité**

První výsledky studií vlivu kognitivně behaviorální terapie (KBT) na léčbu úzkostí u dětí s PAS byly slibné, ale měly metodologické nedostatky. Kromě toho nebyly u této populace hodnoceny běžné farmakologické intervence.

Randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) s paralelním ramenem by měla porovnat farmakologické a psychosociální intervence s placebem. Farmakologická léčba by měla být prováděna léky se selektivním inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Dávkování by mělo odrážet výsledky výzkumu u typicky se vyvíjejících dětí, ale s možností vyhodnocovat výsledky při nižších dávkách. Skupina léčená SSRI by měla být zaslepena identickým placebem a kontrolní skupinou s poruchou aktivity a pozornosti (ADHD) nebo jinou psychosociální skupinou. Psychosociální intervence by měla být manualizovaná a měla by vycházet z kognitivně-behaviorálních přístupů, které se v předchozích studiích ukázaly jako účinné. Výzkumný vzorek by měl zahrnovat děti různé inteligence i věku a měl by být dostatečně velký, aby poskytl signifikantní odhad velikosti účinku v obou aktivních ramenech.

Primárním výsledkem by mělo být snížení příznaků úzkosti referované rodiči. Sekundární výsledky mohou zahrnovat subjektivní výpověď a výsledky pozorování učitele, hodnoty zaslepených měření, například srdeční frekvence a kožní vodivosti, měření spokojenosti pacienta, změny v adaptačních funkcích, hodnocení kvality života a výskyt rušivého chování. Hodnoceny by měly být i nežádoucí účinky a nákladová efektivita.

## **Psychosociální intervence zprostředkované učitelem, rodiči a vrstevníky u dětí s autismem v předškolním věku**

Jsou komplexní formy raných intervencí, které kombinují více elementů a jsou poskytovány rodiči a učiteli (například model „*Learning Experimence – an Alternative Program for Preschoolers and their Parents [LEAP]“*), efektivní v působení na jádrové rysy autismu a souběžná oslabení (týkající se například adaptivního chování a vývojových dovedností) u předškolních dětí?

### **Proč je to důležité**

Mnoho dětí s autismem je diagnostikováno v předškolním období, kdy může čerpat služby v podobě poradenství a podpory rodičům a odborníkům v mateřských školách nebo v jiných zařízeních pro předškolní vzdělávání. Z jedné středně rozsáhlé studie vyplývá, že vhodně supervidované komplexní intervenční programy mohou pomoci při řešení jádrových projevů autismu a doprovodných obtíží. Kvalita studie však byla nízká.

Výzkumný program by měl mít čtyři fáze:

1. Vyvinout manualizovaný program vhodný pro zdravotnické, školní a sociální služby.
2. Otestovat jeho proveditelnost a přijatelnost v pilotních studiích se zaslepeným hodnocením výsledků.
3. Formálně vyhodnotit výsledky týkající se vlivu na jádrové rysy autismu a doprovodná oslabení včetně klinicko-ekonomické analýzy.
4. Provést řadu dílčích testů, aby se určily prvky, délka a intenzita potřebná k zajištění účinnosti programu, jakož i dlouhodobé výsledky.

## Příloha G2: Vypořádání připomínek panelistů k doporučením o psychosociálních intervencích

Autor	Místo	Komentář	Vypořádání	Poznámka
Petr Třešňák/rodič	Úvod	Do výčtu doporučuji doplnit: Např. neusměrnitelná mobilita... a podobné projevy vyžadující podporu nebo způsobující sociální zátěž pro okolí.	...neusměrnitelnou nebo velmi obtížně usměrnitelnou mobilitu a podobné projevy vyžadující podporu nebo způsobující výraznou zátěž pro okolí.	Akceptováno, doplněno.
	Úvod	Považuji za důležité – při vysoké intenzitě chování náročného na péči je také častým důvodem <b>k vyloučení</b> ze vzdělávacího systému nebo vynuceného domácího vzdělávání.	Je častým důvodem potřeby vysoce nákladného specializovaného vzdělávání, může vést <b>k omezení přístupu</b> ke vzdělávání nebo vynucenému individuálnímu vzdělávání v domácím prostředí.	Akceptováno částečně, upraveno.
	Podkapitola „Klíčové priority“	Taková obecnější poznámka ke kapitole o chování: Působí to trochu jako že chování náročné na péči je něco, co spadlo z nebe – ne kauzální reakce na stres omezení daná postižením. Přijde mi, že by tomu slušely 2–3 vysvětlující věty, jak ten fenomén vzniká, ale nevím, zda to nejde nad rámec možností editace originálu.	-----	Tým zhodnotil, že „chování“ je v materiálu věnován dostatečný prostor.
	Úvod	...nebo komunikační... přijde mi dobré v tomto ohledu zmínit přístupnost i pro lidi, kteří mají poruchu komunikace, což není teď zahrnuto.	...měly by být přístupné také pro lidi s dalšími potřebami, který vyplývají z jejich tělesných, smyslových, <b>kunikačních</b> nebo mentálních postižení, a lidem, kteří nemluví nebo nečtou česky.	Akceptováno, doplněno.
	Podkapitola „Psychosociální intervence“	V intervencích mi chybí techniky regulace stresu, seberegulace, což je myslím docela klíčové u PAS s hlubším hendikepem...	...zahrnovat techniky regulace stresu a seberegulace, které posilují, rozvíjí a rozšiřují komunikaci, interaktivní hru a rutinní sociální dovednosti (každodenní sociální činnosti),	Akceptováno, doplněno.
	Podkapitola „Rodiny a pečovatelé“	Téma k řešení je podpora v procesu separace, tedy aby pečující rodič dokázal dítě s postižením pustit...	- mají plán na budoucí péči a zda tento plán zahrnuje období přechodu do služeb pro dospělé, - je prodiskutován a psychologicky ošetřen proces separace rodičů a dítěte s PAS.	Akceptováno, přeformulováno, doplněno.

	Podkapitola „Přechod na služby pro dospělé“	V rámci práce s rodinou, umožnění separace, to „kde je to vhodné“ evidentně míří na funkční část spektra, aby jim do toho rodiče moc nemluvili, což chápu, ale PAS+ rodič potřebuje v tom procesu sám podporu – znám řadu rodin, které se bojí dítě pustit i na „respitku“ a myslím, že je třeba pracovat i s nimi – v zájmu zdravé socializace a separace dítěte	Věnujte pozornost procesu rozhodování rodičů a pečovatelů o odchodu jejich dětí z domova, hledání vhodného bydlení či zařízení a v zájmu zdravé socializace podpořte jejich snahu o osamostatňování dítěte.	Akceptováno, doplněno, přeformulováno.
	Doporučení 4.8	V této kapitole se mi zdá nejasné použití slova cíl – v tomhle řádku to vyznívá, že je třeba identifikovat, jaký cíl má chování (získat sušenku, vyhnout se procházce), nikoli jaký cíl má ona intervence (aby se kluk přestal mlátit) ...	- jasně identifikovat důvody chování náročného na péči (čeho se dítě s PAS svým chováním snaží dosáhnout), - posuzovat chování před intervencí a po ní, systematicky vyhodnocovat plnění cílů intervence a zjišťovat, zda se daří dosahovat dohodnutých výsledků,	Akceptováno, upraveno.
Helena Tesařová/rodič	Podkapitola „Úpravy sociálního a fyzického prostředí a procesů péče“	Jako rodiče bychom uvítali (např. při ambulantních vyšetřeních na pracovištích, kde dítě neznají): 1) mít dopředu možnost upozornit zdravotníky, že se jedná o dítě s neobvyklým chováním, ale tak, aby se toto v žádném případě neřešilo před dítětem samotným. Tj. mít dopředu (telefonicky, emailem nebo na místě) možnost promluvit si s lékařem a sestrou. Už jen samotné upozornění, že se dítě bude chovat nestandardně, může velmi pomoci. 2) v případě zájmu zdravotníků mít možnost jim vysvětlit, co spouští nežádoucí chování a jak je možné mu předejít.	- poskytněte rodičům možnost konzultace před samotným vyšetřením dítěte (emailem, telefonicky, nebo osobně, a to bez přítomnosti samotného dítěte). Rodiče tak mohou lékaře seznámit například se specifiky v chování, jejich možnému předcházení a zvládnání, ...	Akceptováno, upraveno, doplněno.
	Doporučení 1.10	Nezní moc česky. Místo „pátrání obnovujte“ by mohlo být třeba „zjištění ověřujte“	1.1.10	Akceptováno, upraveno.

	Podkapitola „Intervence při problémech se stravováním včetně omezeného jídelníčku“	V této kapitole nejsou žádné příklady možné intervence. Nemělo by se doplnit?	----	Neakceptováno, tým zhodnotil, že v materiálu není dostatečný prostor pro rozšíření kapitoly.
Martin Polenský/pracovník v sociálních službách	Podkapitola „Psychosociální intervence“	Navrhuji do textu vložit poznámku: ZAHRNĚTE techniky regulace stresu, techniky seberegulace.  To je určitě k věci a mělo by to být zmíněno. (obdobná poznámka jako u P. Třešňáka)	...zahrnovat techniky regulace stresu a seberegulace, které posilují, rozvíjí a rozšiřují komunikaci, interaktivní hru a rutinní sociální dovednosti (každodenní sociální činnosti),	Akceptováno, doplněno.
	Podkapitola „Přechod do služeb pro dospělé“	Myslím, že text je o tom, že rodiče se mohou spoluúčastnit. Chybí mi zde přímá podpora rodičů. To zde, dle mého názoru, zmíněno není.	...v zájmu zdravé socializace podpořte snahu rodičů o osamostatňování dítěte...	Akceptováno, doplněno, přeformulováno.
František Špoutil/ Sebe-obhájce	Podkapitola „Klíčové priority“	Zde bych nejprve vyjmenoval jednotlivé priority formou výčtu a až pak je rozepisoval v jednotlivých bodech.	Klíčové priority - ..... - .....	Akceptováno, doplněno.
	Podkapitola „Národní nebo regionální zařízení specializovaná na PAS“	Doporučuji upravit a seřadit.	1.1.5 Národní nebo regionální zařízení specializovaná na PAS...	Akceptováno, upraveno.
	Úvod	Nějak zohlednit stran vyšetření i přestup na střední školu, kdy se vlivem změny mohou zažehnané problémy zase objevit.	.....	Akceptováno, upraveno.

## Seznam použité literatury v příloze G

1. Kenny L, Hattersley C, Molins B, Buckley C, Povey C, Pellicano E. Which terms should be used to describe autism? Perspectives from the UK autism community. *Autism*. 2016 May;20(4):442-62. doi: 10.1177/1362361315588200. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26134030.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline. Published online August 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg1703>
3. CDC. Estimating the Prevalence of ASD. Published 2021. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data/index.html#data>
4. Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, Cassidy M, Dunham K, Feldman JI, Crank J, Albarran SA, Raj S, Mahbub P, Woynaroski TG. Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children. *Psychol Bull*. 2020 Jan;146(1):1-29. doi: 10.1037/bul0000215.
5. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, Carr T, de Vries PJ, Dissanayake C, Divan G, Freitag CM, Gotelli MM, Kasari C, Knapp M, Mundy P, Plank A, Scahill L, Servili C, Shattuck P, Simonoff E, Singer AT, Slonims V, Wang PP, Ysraelit MC, Jellett R, Pickles A, Cusack J, Howlin P, Szatmari P, Holbrook A, Toolan C, McCauley JB. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):271-334. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01541-5.
6. Weitlauf, A. S., McPheeters, M. L., Peters, B., Sathe, N., Travis, R., Aiello, R., ... & Warren, Z. (2014). Therapies for children with autism spectrum disorder: Behavioral interventions update.
7. Fein D, Barton M, Eigsti IM, Kelley E, Naigles L, Schultz RT, Stevens M, Helt M, Orinstein A, Rosenthal M, Troyb E, Tyson K. Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):195-205. doi: 10.1111/jcpp.12037.
8. McCauley JB, Pickles A, Huerta M, Lord C. Defining Positive Outcomes in More and Less Cognitively Able Autistic Adults. *Autism Res*. 2020 Sep;13(9):1548-1560. doi: 10.1002/aur.2359.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Published online September 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128>
10. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management. Published online June 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142>
11. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Published online March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
12. National Institute for Health and Care Excellence. Antisocial behaviour and conduct disorders in children and young people: recognition and management. Published online March 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg158>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Published online May 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>

14. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management. Published online June 2019.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>
15. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Published online January 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
16. National Institute for Health and Care Excellence. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment. Published online 2005.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg31>
17. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder. Published online December 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>