



Welke vroegtijdige interventie is aanbevolen bij kinderen met een autismespectrumstoornis?

Referentie

Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley LaPoint S, et al. Autism intervention meta-analysis of early childhood studies (Project AIM): updated systematic review and secondary analysis. *BMJ* 2023;383:e076733. DOI: 10.1136/bmj-2023-076733

Duiding

Maxime Morsa, François Léonard en Nancy Durieux, Université de Liège, Faculté de Psychologie, Logopédie et des Sciences de l'Éducation
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de grootte en de kwaliteit van het bewijs van courant aanbevolen vroegtijdige interventies bij kinderen met een autismespectrumstoornis en wat zijn de effecten van deze interventies op de ontwikkeling van het kind?

Achtergrond

Een autismespectrumstoornis (ASS) is een chronische neurologische ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door tekorten in sociale communicatie en sociale interactie, evenals door beperkte en repetitieve gedragingen en interesses (1). Eén tot 2,5% van de kinderen onder de 8 jaar heeft een autismespectrumstoornis (2). Een vroegtijdige interventie is aanbevolen om de ontwikkeling van kinderen met een autismespectrumstoornis te ondersteunen (3). Het type interventie dat wordt aanbevolen varieert echter sterk qua aanpak en intensiteit met richtlijnen voor goede praktijkvoering die van land tot land verschillen (3). Het AIM-project (*Autism Intervention Meta-analysis*) heeft tot doel om het wetenschappelijke bewijs over dit onderwerp samen te vatten: in januari 2020 verscheen een systematische review die in 2023 werd bijgewerkt omdat er veel nieuwe studies gepubliceerd waren sinds de start van het project (3,4).

Samenvatting

Methodologie

Update van een systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Academic Search Complete, CINAHL Plus (met volledige artikels), Education Source, Educational Administration Abstracts, ERIC, Medline, Proquest Dissertations and Theses, PsycINFO, Psychology and Behavioral Sciences Collection, SocINDEX (met volledige artikels),
- het tijdschrift *Trials*
- <https://clinicaltrials.gov/>.

Geselecteerde studies

- inclusie van de geselecteerde studies van de initiële systematische review (zoekopdracht uitgevoerd tot november 2017)
- inclusiecriteria:

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) of studies met een quasi-experimenteel design (QED's) met een controlegroep (comparator)
- kinderen met een autismespectrumstoornis (gemiddelde leeftijd jonger dan 8 jaar)
- niet-medicamenteuze interventies
- alle onderzochte uitkomsten (diagnostische evaluaties van autisme en van aanverwante domeinen)
- studies gepubliceerd in het Engels tussen november 2017 en november 2021
- exclusiecriteria: onder andere: gemiddelde leeftijd van deelnemers ouder dan 8 jaar, geen bevestigde diagnose van autisme, biologische of medicamenteuze interventie, afwezigheid van controlegroep, andere methodologie dan RCT of QED, onvoldoende gegevens om de effectgrootte te berekenen
- uiteindelijke selectie van 252 studies (173 RCT's en 79 QED's) met rapportering van 3 291 resultaten; indeling van de niet-medicamenteuze interventies volgens het classificatiesysteem van het oorspronkelijke AIM-project: interventies met assistentie van dieren (N=10); gedragstherapeutische interventies (N=4); cognitief-gedragstherapeutische interventies (N=48); ontwikkelingsgerichte therapeutische interventies (N=19); naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies (“naturalistic developmental behavioral intervention”, NDBI) (N=57); TEACCH (oudere behandeling van kinderen met autisme en communicatiestoornissen) (N=9); technologie-gebaseerde interventies (N=30); op zintuigen gebaseerde interventies (zoals sensorische integratietherapie (N=6), andere op zintuigen gebaseerde interventies (N=6) of muziektherapie (N=6); overige (N=65).

Bestudeerde populatie

- in totaal 13 304 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 56,11 maanden (variërend van 18,9 tot 95,2 met standaardafwijking van 19,08); het gemiddelde equivalent van taalleefijd in maanden (waar vermeld) was 22,36 (met standaardafwijking 12,73); het gemiddelde percentage jongens dat deelnam bedroeg 82,57 (met standaardafwijking 11,27).

Uitkomstmeting

- effecten geschat op basis van RCT's voor alle soorten interventies en uitkomsten waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren
- effecten geschat op basis van RCT's met exclusie van resultaten afkomstig van rapporten van zorgverleners of leerkrachten (beschouwd als risico van bias)
- effecten geschat op basis van RCT's met exclusie van alle resultaten met een hoog risico van detectiebias (waarbij de beoordelaars op de hoogte waren van de toewijzing van de deelnemers aan de studiegroepen)
- moderatie-analyses die de relatie onderzochten tussen de gepoolde effecten en een van de volgende twee covariabelen:
 - de nabijheid van de resultaten: naargelang het gemeten resultaat al dan niet specifiek door de interventie beoogd werd (proximaa $l < <$ distaal)
 - de context waarbinnen de resultaten gemeten werden: naargelang deze al dan niet identiek of zeer vergelijkbaar was met de context waarbinnen de interventie werd uitgevoerd (contextgerelateerde effecten $> >$ veralgemeende effecten)
- analyse van ongewenste gebeurtenissen (elk gevonden element dat al dan niet verband hield met een interventie), ongewenste effecten (elk gevonden element dat redelijkerwijs verband hield met een interventie) en nadelige effecten.

Resultaten

- **effecten geschat op basis van RCT's**
 - statistisch significante effecten van gedragsinterventies op gedragsmoeilijkheden (10 RCT's, 57 effecten, Hedges g' van 0,8 met 95% BI van 0,11 tot 1,06), maar niet op sociale communicatie (9 RCT's, 84 effecten, Hedges' g van 0,54 met 95% BI van -0,24 tot 1,32)

- statistisch significante effecten van ontwikkelingsgerichte interventies op sociale communicatie (14 RCT's, 123 effecten, Hedges' g van 0,28 met 95% BI van 0,12 tot 0,44)
- statistisch significante effecten van naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies (NDBI) op adaptief gedrag, diagnostische kenmerken van autisme, taal, spel en sociale communicatie, maar niet op cognitieve aspecten en niet op beperkt en repetitief gedrag

Tabel 1. Effecten van naturalistische gedrags- en ontwikkelingsinterventies (alle RCT's).

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal effecten	Gepoolde effectgrootte (Hedges' g)	95% betrouwbaarheidsinterval
Adaptief gedrag	11	31	0,23	0,02 tot 0,43
Cognitieve aspecten	13	48	0,18	-0,02 tot 0,38
Diagnostische kenmerken van autisme	17	46	0,38	0,17 tot 0,59
Taal	26	138	0,16	0,01 tot 0,31
Spel	8	65	0,19	0,02 tot 0,36
Beperkt en repetitief gedrag	7	20	-0,01	-0,32 tot 0,31
Sociale communicatie	32	322	0,35	0,23 tot 0,47

- statistisch significante effecten van technologie-gebaseerde interventies op sociale communicatie (17 RCT's, 84 effecten, Hedges' g=0,33 met 95% BI van 0,02 tot 0,64) en gedragsproblemen (8 RCT's, 53 effecten, Hedges' g=0,57 met een 95% BI van 0,04 tot 1,09), maar niet op taal (9 RCT's, 29 effecten, Hedges' g=0,21 met 95% BI van -0,13 tot 0,55)
- onvoldoende RCT's beschikbaar om het effect in te schatten van interventies met assistentie van dieren, cognitief-gedragstherapeutische interventies, muziektherapie, sensorische integratietherapie, andere sensorische interventies, TEACCH
- **effecten geschat op basis van RCT's met exclusie van resultaten afkomstig van rapporten van zorgverleners of leerkrachten**
 - statistisch significante effecten van ontwikkelingsgerichte interventies op sociale communicatie (13 RCT's, 100 effecten, Hedges' g=0,31 met 95% BI van 0,13 tot 0,49)
 - statistisch significante effecten van naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies op diagnostische kenmerken van autismespectrumstoornis en sociale communicatie, maar niet op taal en cognitieve aspecten

Tabel 2. Effecten van naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies (met exclusie van resultaten afkomstig van rapporten van zorgverleners of leerkrachten).

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal effecten	Gepoolde effectgrootte (Hedges' g)	95% betrouwbaarheidsinterval
Cognitieve aspecten	13	48	0,19	-0,02 tot 0,39
Diagnostische kenmerken van ASS	14	30	0,44	0,20 tot 0,68
Taal	22	101	0,13	-0,04 tot 0,30
Sociale communicatie	26	231	0,36	0,23 tot 0,49

- effecten van technologie-gebaseerde interventies waren niet statistisch significant op vlak van taal (8 RCT's, 21 effecten, Hedges' g=0,26 met 95% BI van -0,14 tot 0,66), sociale communicatie (13 RCT's, 44 effecten, Hedges' g=0,20 met 95% BI van -0,01 tot 0,41) en gedragsproblemen (7 RCT's, 51 effecten, Hedges' g=0,64 met 95% BI van -0,07 tot 1,36)

- **effecten geschat op basis van RCT's met exclusie van alle resultaten met een hoog risico van detectiebias**
 - statistisch significante effecten van naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies op diagnostische kenmerken van autismespectrumstoornis, maar niet op cognitieve aspecten, taal en sociale communicatie.

Tabel 3. Effecten van naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies (met exclusie van alle resultaten met een hoog risico van detectiebias).

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal effecten	Synthetische effectgrootte (Hedges' g)	95% betrouwbaarheidsinterval
Cognitieve aspecten	10	42	0,17	-0,02 à 0,37
Diagnostische kenmerken van autismespectrumstoornis	9	19	0,30	0,03 à 0,57
Taal	15	58	0,06	-0,13 à 0,25
Sociale communicatie	15	77	0,11	-0,3 à 0,26

- **moderatie-analyse**
 - de uitgevoerde meta-regressieanalyses op alle gegevens samen suggereren dat:
 - gepoolde effecten significant kleiner waren voor distale uitkomsten dan voor proximale uitkomsten ($B=-0,15$, $p=0,002$)
 - de als veralgemeend gecodeerde effectgroottes significant kleiner waren dan de als contextgerelateerde gecodeerde effectgroottes ($B=-0,27$, $p<0,001$)
- **ongewenste gebeurtenissen en ongewenste effecten**
 - 10% van de studies onderzocht ongewenste gebeurtenissen (hiervan meldde 66% geen ongewenste gebeurtenissen, 34% meldde ongewenste gebeurtenissen en 17% meldde ongewenste effecten)
 - 28% van de studies die ongewenste gebeurtenissen rapporteerden, beschreef de procedure om deze gebeurtenissen op te volgen
 - geen van de studies vermeldde de nadelige effecten of gaf aan na afloop van de interventie deze op te volgen
 - het aantal in de studies gerapporteerde ongewenste gebeurtenissen varieerde van 0 tot 67
 - 76% van de studies die ongewenste gebeurtenissen onderzocht (maar zonder opvolgprocedure) rapporteerde geen enkele ongewenste gebeurtenis; slechts de helft van de studies minstens enkele procedures beschreef om ongewenste gebeurtenissen op te volgen gaf aan dat er zich geen enkele ongewenste gebeurtenis had voorgedaan.

Besluit van de auteurs

Men ziet in vier jaar tijd bijna een verdubbeling van de beschikbare gegevens die interventies bij kinderen met een autismespectrumstoornis jonger dan 8 jaar onderbouwen. Er is bewijs afkomstig van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek dat gedragsinterventies de perceptie van zorgverleners ten aanzien van de gedragsproblemen en het sociaal-emotioneel functioneren van het kind verbeteren, en dat technologie-gebaseerde interventies de proximale verbeteringen op het vlak van specifieke sociale communicatievaardigheden en sociaal-emotionele vaardigheden bevorderen. Uit de gegevens blijkt overigens ook dat ontwikkelingsgerichte interventies de sociale communicatie tijdens interacties met zorgverleners verbeteren en dat naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies de belangrijkste uitdagingen in het kader van autisme verbeteren, in het bijzonder problemen met sociale communicatie. De potentiële voordelen van deze interventies kunnen echter niet worden afgewogen tegen het risico van ongewenste effecten door inadequate opvolging en rapportering”.

Financiering van de studie

De studie werd deels ondersteund door het National Center for Advancing Translational Sciences van de National Institutes of Health en het National Institute on Deafness and other Communication Disorders van de National Institutes of Health; geaffilieerde instellingen en financierders speelden geen rol in de uitvoering van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs meldden belangenverstremming, in het bijzonder met betrekking tot ontvangen honoraria, royalty's en banden met bepaalde instellingen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie onderzocht de effecten van interventies op de ontwikkeling van kinderen jonger dan 8 jaar met een autismespectrumstoornis. In het onderzoeksteam zaten twee personen die rechtstreeks te maken hadden met de bestudeerde gezondheidssituatie. Twee van de coauteurs waren namelijk ouders van een kind met een autismespectrumstoornis. Hierdoor voldoet deze studie aan de recente kwaliteitsnormen voor wetenschappelijk gezondheidsonderzoek. De ouders waren betrokken bij het formuleren van de onderzoeksvraag, het analyseren en het schrijven van het artikel. De studie is echter niet gerapporteerd volgens de PRISMA-richtlijnen (5). De auteurs maken geen melding van een geregistreerd protocol, noch in de oorspronkelijke studie, noch in de update. De onderzoeksvraag was relatief breed omdat de auteurs alle types van niet-medicamenteuze interventies (zonder rekening te houden met de modaliteiten, aanpak en intensiteit) en alle soorten uitkomstmaten includeerden. Er werden verschillende bronnen geraadpleegd om publicaties op te sporen die de onderzoeksvraag konden beantwoorden. In de supplementen is echter alleen een tabel met trefwoorden opgenomen. De bronspecifieke termen (zoals de MeSH-termen gebruikt voor Medline) zijn niet vermeld. Evenmin zijn de volledige zoekstrategieën voor de verschillende bronnen gerapporteerd in het artikel. De auteurs selecteerden zowel RCT's als QED's maar vertrouwden voornamelijk op de RCT's voor hun meta-analyse. De auteurs geven geen volledige analyse van het risico van bias voor elke studie. We krijgen alleen een samenvatting te zien.

De auteurs gebruikten een **subgroup correlated effects-model** (6). Dat model houdt rekening met de afhankelijkheid van effecten binnen eenzelfde studie. Volgens de auteurs is dit model een van de sterke punten van deze meta-analyse omdat het de nauwkeurigheid van de gepoolde effecten vergroot. Om de robuustheid van de resultaten te evalueren voerde men verschillende sensitiviteitsanalyses uit die rekening hielden met het risico van bias. De auteurs controleerden ook op de aanwezigheid van publicatiebias maar hielden hiermee geen rekening bij de bepaling van de bewijskracht van de resultaten.

Beoordeling van de resultaten

De studie geeft een stand van zaken met betrekking tot de kwantiteit en de kwaliteit van het beschikbare bewijs over de meest aanbevolen interventies voor kinderen met een autismespectrumstoornis jonger dan 8 jaar. Dat was nodig gezien de veelheid en de heterogeniteit van de aangeboden interventies, evenals het gebrek aan beschikbare hulpen waarmee zorgprofessionals kinderen en hun families kunnen begeleiden. De studie toont enkele significante effecten (op gedragsproblemen of sociale communicatie) van gedragsinterventies, ontwikkelingsgerichte interventies, naturalistische ontwikkelingsgerichte gedragstherapeutische interventies en technologie-gebaseerde interventies, maar de resultaten getuigen vooral van de moeilijkheid om de werkzaamheid van interventies bij kinderen met een autismespectrumstoornis jonger dan 8 jaar te onderzoeken. De auteurs evalueren de interventies vanuit het concept 'werkzaamheid' op basis van RCT's. Deze benadering is echter ontoereikend wanneer men rekening wil houden met de complexiteit van een interventie binnen een reële context. De resultaten zullen immers afhangen van de context, de omstandigheden waarin de interventie wordt toegepast en de betrokken deelnemers.

Er gebeurde geen analyse van de populatiekenmerken (ernst van autismespectrumstoornis, sociaaleconomische status van gezinnen, opleidingsniveau van de deelnemers, enzovoort) noch van de kenmerken van de interventie (voorwaarden voor toegang tot de interventie, duur en frequentie van de interventie, samenstelling van de teams, enzovoort). Er is bovendien een gebrek aan consensus wat de typologie van de interventies betreft. Zo stellen de auteurs 11 verschillende soorten interventies voor, waaronder een categorie ‘Andere’. Maar, het is echter onduidelijk welke interventies hieronder vallen. Omdat er maar liefst 65 studies bij deze categorie gerekend worden, kunnen we ons vragen stellen bij de fijnmazigheid van de gebruikte classificatiecriteria. Daarnaast kozen de auteurs ervoor om de scope van hun studie te beperken tot kinderen jonger dan 8 jaar, zonder deze beslissing degelijk te motiveren. De resultaten benadrukken het gebrek aan beschikbaar bewijs, ondanks een toename van het aantal interventies voor kinderen met een autismespectrumstoornis jonger dan 8 jaar. De auteurs wijzen ook op de aanzienlijke vooruitgang in het wetenschappelijk onderzoek, getuige de verdubbeling van het aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies sinds de publicatie van hun eerste systematische review. Onderzoeksrapporten en kwalitatieve gegevens suggereren dat volwassenen met een autismespectrumstoornis mogelijk werden blootgesteld aan langdurige schade door deelname aan specifieke interventies (7). Daarom lijkt het zinvol om deelnemers gedurende langere perioden op te volgen om blijvende negatieve effecten van interventies te documenteren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De onderzoekers van de hier besproken studie geven aan dat de aanbevelingen in klinische praktijkrichtlijnen voor interventies bij jonge kinderen met een autismespectrumstoornis per land kunnen verschillen (soms te verklaren door de publicatiedatum van de richtlijn) (3). Nochtans hebben ze enkele belangrijke formele principes gemeen. Zo bevelen het KCE in België (8), het *National Institute for Health and Care Excellence* in het Verenigd Koninkrijk (9) en de Haute Autorité de Santé in Frankrijk (10), een psychosociale interventie aan die gericht is op het verbeteren van de communicatie en de autonomie van het kind, en waarbij ouders, zorgverleners en leerkrachten betrokken worden. De richtlijnen benadrukken de noodzaak om interventies op maat van het kind aan te bieden en die interventies te prioriteren volgens een initiële en permanente beoordeling van de ontwikkeling van het kind. Onlangs heeft de Australische overheid haar nationale richtlijn voor de ondersteuning van kinderen met autisme en hun families herzien door een kader te voorzien waarbinnen men ethische aanbevelingen inzake ondersteuning kan formuleren (11). Dat kader suggereert dat ondersteuning mogelijk moet zijn (=duidelijk werkzaam en onderbouwd door het best beschikbare bewijs), praktisch moet zijn (=haalbaar in lokale omstandigheden), wenselijk moet zijn (=verenigbaar met de wensen en noden van het kind en de prioriteiten van het gezin) en verdedigbaar moet zijn (=de voordelen moeten opwegen tegen de inspanningen en de opportunitetskosten en zullen later in het leven door het kind als positief ervaren worden).

Besluit van Minerva

Deze update van een systematische review met meta-analyses vertoont enkele methodologische tekortkomingen. Ondanks een aanzienlijke toename van het aantal studies die de werkzaamheid van interventies bij kinderen met een autismespectrumstoornis jonger dan 8 jaar onderzoeken, blijft het bewijs schaars of van lage kwaliteit. Hoewel positieve effecten worden beschreven, is het voor zorgprofessionals op dit moment niet mogelijk om alleen op basis van het werkzaamheids criterium een bepaalde interventie aan te bevelen. Het is wel hoopvol dat steeds meer studies een opvolgprocedure van ongewenste gebeurtenissen beschrijven.

Referenties

1. American Psychiatric Association, eds. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Association, 2013.
2. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2017;38:81-102. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
3. Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley LaPoint S, et al. Autism intervention meta-analysis of early childhood studies (Project AIM): updated systematic review and secondary analysis. *BMJ* 2023;383:e076733. DOI: 10.1136/bmj-2023-076733
4. Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, et al. Project AIM: autism intervention meta-analysis for studies of young children. *Psychol Bull* 2020;146:1-29. DOI: 10.1037/bul0000215
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
6. Pustejovsky JE, Tipton E. Meta-analysis with robust variance estimation: expanding the range of working models. *Prev Sci* 2022;23:425-38. DOI: 10.1007/s11121-021-01246-3
7. Anderson LK. Autistic experiences of applied behavior analysis. *Autism* 2023;27:737-50. DOI: 10.1177/13623613221118216
8. Veereman G, Holdt Henningsen K, Eyssen M, et al. Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 233. D/2014/10.273/87. Available from the website of KCE: URL: <https://kce.fgov.be/en/about-us/press-release/kce-press-release-kce-reports-233-management-of-autism-in-children-and-young-people-a-good-clinical>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. NICE, 2013. Last updated: 14/06/2021. (Clinical Guidelines 170).
10. Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations par consensus formalisé. HAS, 2012.
11. Trembath D, Varcin K, Waddington H, et al. National guideline for supporting the learning, participation, and wellbeing of autistic children and their families in Australia. *Autism CRC*, 2022.