

Rassegne

Efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi: una meta-rassegna

Efficacy of third wave cognitive therapies in the treatment of psychosis: a meta-review

ALBERTO BARBIERI^{1*}, FEDERICA VISCO-COMANDINI¹

*E-mail: alberto.barbieri@mediciperidirittumani.org

¹Centro Clinico Psyché per la Salute Mentale Transculturale, Medici per i Diritti Umani, Roma

RIASSUNTO. Introduzione. Gli approcci terapeutici della cosiddetta “terza onda” del cognitivismo hanno assunto negli ultimi anni crescente rilevanza accanto alla terapia cognitivo-comportamentale nel trattamento delle psicosi. **Obiettivo.** Valutare l’efficacia di alcuni dei più rilevanti approcci cognitivo-comportamentali della terza onda (le terapie metacognitive e le terapie basate sulla mindfulness e l’accettazione) nel trattamento delle psicosi. **Metodo.** È stata compiuta una ricerca sistematica per studi di rassegne sistematiche e meta-analisi sull’efficacia delle terapie metacognitive e delle terapie basate sulla mindfulness e l’accettazione nel trattamento delle psicosi, pubblicate dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2018. Gli studi selezionati sono stati valutati utilizzando AMSTAR 2, uno strumento composto da 16 item per misurare la qualità metodologica di rassegne sistematiche e meta-analisi. **Risultati.** Sono state selezionate 7 rassegne sistematiche e meta-analisi: 4 per le terapie metacognitive (3 di qualità bassa, 1 di qualità criticamente bassa) e 3 per le terapie basate sulla mindfulness e l’accettazione (1 di qualità media, 2 di qualità bassa). **Discussione e conclusioni.** Tra le terapie metacognitive, il metacognitive training ha evidenziato promettenti risultati sui sintomi positivi e in particolare sulla psicopatologia dei deliri. Le terapie basate sulla mindfulness e l’accettazione hanno dimostrato una efficacia da lieve a moderata sui sintomi generali e positivi come anche alcuni effetti sui sintomi negativi, sulla sintomatologia depressiva, il tasso di ospedalizzazione e la durata dei ricoveri. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per confermare nel complesso gli incoraggianti risultati sia del metacognitive training sia delle terapie basate sulla mindfulness e l’accettazione dal momento che il ridotto numero di studi randomizzati controllati e la bassa qualità metodologica della maggior parte delle meta-analisi fin qui realizzate non permettono di formulare conclusioni ancora sufficientemente solide sulla loro efficacia nel trattamento delle psicosi.

PAROLE CHIAVE: metacognitive training, MERIT, terapia metacognitiva, psicosi, schizofrenia, mindfulness, ACT, meta-analisi.

SUMMARY. Introduction. The therapeutic approaches of the so-called “third wave” of clinical cognitivism have assumed increasing relevance in recent years alongside cognitive-behavioral therapy in the treatment of psychosis. **Aims.** To evaluate the efficacy of some of the most relevant third wave cognitive-behavioral approaches (metacognitive interventions and therapies based on mindfulness and acceptance) in the treatment of psychosis. **Method.** A systematic research was carried out for systematic reviews and meta-analysis on the efficacy of metacognitive interventions and mindfulness- and acceptance-based therapies in the treatment of psychosis, published from 1 January 2009 to 31 December 2018. The selected studies were evaluated using AMSTAR 2, a valid and reliable tool composed of 16 items to measure the methodological quality of systematic reviews and meta-analysis. **Results.** 7 meta-analysis were selected: 4 for metacognitive therapies (3 of low quality, 1 of critically low quality) and 3 for mindfulness- and acceptance-based therapies (1 of medium quality, 2 of low quality). **Discussion and conclusions.** Among metacognitive therapies, metacognitive training has shown promising results on positive symptoms and in particular on the psychopathology of delusions. Mindfulness- and acceptance-based therapies have shown mild to moderate effects on general and positive symptoms as well as some effects on negative symptoms, depressive symptoms, hospitalization rates and length. However, further research is needed to confirm overall the encouraging results of both metacognitive training and mindfulness- and acceptance-based therapies as the small number of randomized controlled trials and the low methodological quality of most meta-analysis realized up to date does not allow to draw yet sufficiently solid conclusions on their efficacy in the treatment of psychosis.

KEY WORDS: metacognitive training, MERIT, metacognitive therapy, psychosis, schizophrenia, mindfulness, ACT, meta-analysis.

INTRODUZIONE

Le psicosi sono gravi disturbi mentali che in genere si manifestano attraverso sintomi positivi (deliri e allucinazioni) e sintomi negativi (apatia, avolizione, anedonia, appiattimento

affettivo, povertà dell’eloquio, ritiro sociale)^{1,2}. Questi disturbi, in particolare la schizofrenia, sono spesso di natura cronica e limitano sovente la qualità di vita e il funzionamento sociale di chi ne è affetto³⁻⁶. Anche quando i pazienti aderiscono al trattamento farmacologico, la sintomatologia spesso

persiste, in particolare i sintomi negativi⁷, e circa il 30% dei pazienti è refrattario alla terapia⁸. Il riconoscimento di questi limiti ha aperto la strada ad approcci terapeutici più ampi, in add-on alla terapia con farmaci antipsicotici, in grado di coniugare trattamenti diversi tagliati su misura per le esigenze dei singoli pazienti e delle loro famiglie. Tali opzioni di trattamento comprendono le terapie psicologiche e gli interventi psicosociali. La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e gli approcci ispirati a essa, in particolare, hanno assunto negli ultimi quarant'anni una crescente rilevanza: dalla CBT per le psicosi (CBTp) ai nuovi approcci della cosiddetta "terza onda" del cognitivismo, tra i quali gli approcci metacognitivi e le terapie basate sulla mindfulness e sull'accettazione.

Gli approcci metacognitivi al trattamento delle psicosi comprendono: la terapia metacognitiva, il metacognitive training (MCT), la metacognitive insight and reflection therapy (MERIT) e la metacognitive interpersonal therapy for psychosis (MIT-P)⁹.

La terapia metacognitiva è stata di recente applicata nel trattamento di alcuni casi di psicosi¹⁰⁻¹². Il suo approccio è basato sulla nozione che il disagio psichico (per es., il disturbo d'ansia generalizzato, la depressione, ecc.) sia causato non tanto dal contenuto dei propri pensieri, come è stato ipotizzato dalla terapia cognitivo-comportamentale tradizionale, quanto piuttosto dal modo in cui i processi di pensiero sono controllati e dallo stile in cui tale controllo viene eseguito¹³.

In effetti, nell'ambito del cognitivismo clinico applicato ai disturbi psicotici, l'attenzione si è recentemente focalizzata sull'esame dei meccanismi di funzionamento mentale e dei bias cognitivi. I bias associati con la raccolta dei dati e la valutazione ed elaborazione delle informazioni risultano essere associati, in generale, con la psicosi e, in particolare, con i sintomi positivi come per esempio i deliri persecutori^{14,15}. L'obiettivo delle terapie si è dunque spostato da un focus prevalentemente orientato ai contenuti di pensiero (cosa pensa il paziente?) verso un focus orientato al processo dei bias cognitivi¹⁶⁻¹⁹. È stato ipotizzato che diversi bias cognitivi – come il jumping to conclusions (JTC), l'inflessibilità nelle credenze, i problemi di teoria della mente e le attribuzioni esternalizzate – siano associati alla patogenesi e al mantenimento dei deliri²⁰. Il JTC si riferisce alla tendenza a raccogliere meno dati o prove rispetto ai controlli sani per raggiungere una decisione o accettare un'ipotesi^{21,22}. Il bias JTC è stato riscontrato in individui a rischio per psicosi^{23,24} e in pazienti in fase di delirio florido o in remissione²⁵. L'inflessibilità delle credenze si riferisce a un bias contro le evidenze disconfermanti²⁶ ed è particolarmente legata alla preoccupazione e alle convinzioni deliranti^{27,28}. Inoltre, problemi nella teoria della mente (per es., l'incapacità di rappresentare le credenze, i pensieri e le intenzioni degli altri), che sono notoriamente correlati a sintomi di disorganizzazione, possono contribuire ai deliri paranoici²⁹⁻³¹; tuttavia, su questo tema vi sono prove contrastanti, con alcuni studi che non hanno trovato associazioni³² o hanno rilevato una teoria della mente intatta durante uno stato delirante³³. Infine, ci sono prove che uno stile di attribuzione esternalizzante, con pazienti che attuano attribuzioni (personali) esterne per gli eventi negativi e attribuzioni interne per gli eventi positivi, sia associato con i deliri³⁴⁻³⁶. Anche in questo caso sono stati riportati risultati con-

traddittori, con alcuni studi che non hanno trovato differenze tra pazienti con psicosi iniziale e gruppi di controllo nella tendenza a esternalizzare o personalizzare³⁷ e altri che hanno concluso che il legame tra l'ideazione persecutoria e i bias di attribuzione si manifestano solo quando l'idea persecutoria è di intensità delirante, e che esso è limitato al bias personalizzante³⁸. In generale, i menzionati bias cognitivi sono interessanti poiché si presume che medino (o moderino) la risposta al trattamento dei sintomi deliranti³⁹.

Basandosi proprio sugli studi dei processi e dei bias cognitivi individuati in pazienti con schizofrenia, Moritz e Woodward⁴⁰ hanno sviluppato un nuovo approccio psicoterapeutico sia di gruppo sia individuale (l'MCT). In estrema sintesi, l'MCT mira ad accrescere la conoscenza dei bias cognitivi da parte del paziente e a incrementare, mediante esercizi, la consapevolezza a livello metacognitivo della natura disfunzionale di questi bias⁴¹. L'MCT integra tra di loro elementi della cognitive remediation therapy (CRT), della CBT e della psicoeducazione⁴². Come nella CRT, ai pazienti viene presentata una serie di compiti cognitivi (per es., ricordare i dettagli in un'immagine, dedurre i titoli da un'immagine), per cui l'attenzione si concentra sull'attenuare l'eccessiva sicurezza nell'utilizzo dei bias piuttosto che sull'accuratezza delle risposte. Con la CBT, l'MCT condivide l'obiettivo di intervenire sui sintomi psicotici, ma adotta una strategia che potrebbe essere definita della "porta di servizio", affrontando prima i processi cognitivi e poi procedendo verso il livello dei sintomi (in particolare nella variante individualizzata, definita "MCT +"). Questo approccio più graduale è considerato vantaggioso per i pazienti che non sono inizialmente in grado di distanziarsi dai loro deliri o i cui sintomi positivi ne sostengono in qualche modo l'autostima^{43,44} e può venire considerato dai pazienti come un'esperienza preziosa e, in parte, positiva⁴⁵.

La MERIT si basa sull'asserzione che gli individui con disturbi dello spettro della schizofrenia manifestano un deficit nella capacità di formare un senso complesso e integrato di sé e degli altri. Questi deficit possono essere modificati attraverso la psicoterapia⁴⁶. La terapia nel suo complesso è stata concettualizzata come orientata alla recovery piuttosto che come un approccio sul sintomo o sul problema, con un'ipotetica azione terapeutica che procede lungo i seguenti passaggi: 1) la MERIT promuove una maggiore capacità metacognitiva; 2) con maggiore capacità di metacognizione, il soggetto ha accesso a un senso più integrato di sé e degli altri, disponibile nel momento; 3) con un accesso a un senso di sé e degli altri più integrato, i pazienti sono più capaci di costruire un'idea personale e sensata sul significato che essi danno alla recovery; e 4) con un'idea più personale su cosa sia la recovery, i pazienti saranno in grado di impostare il proprio percorso riabilitativo in modo più pieno ed efficace. Poiché la MERIT è in grado di rispondere ai livelli fluttuanti delle capacità metacognitive dei singoli pazienti, essa è una terapia applicabile a tutti i soggetti a prescindere dalla gravità o dalla fase del disturbo⁴⁷.

La MIT-P⁴⁸ è un adattamento della terapia metacognitiva interpersonale (metacognitive interpersonal therapy - MIT)⁴⁹. La MIT è un approccio al trattamento dei disturbi di personalità basato sull'ipotesi che schemi interpersonali maladattivi e deficit metacognitivi siano un ostacolo nella ricerca della soddisfazione degli obiettivi di vita di un individuo e alla possibilità per esso di affrontare con successo

Efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi: una meta-rassegna

le sfide della vita sociale. L'estensione del MIT alla terapia delle psicosi è sostenuta da una serie di ricerche, alcune delle quali costituiscono una base di conoscenza condivisa con la MERIT, che hanno, per esempio, evidenziato come esistano nelle psicosi alterazioni nel funzionamento metacognitivo⁵⁰ o che hanno rilevato schemi maladattivi interpersonali nella schizofrenia a cui sono collegati esiti funzionali⁵¹.

La mindfulness e gli interventi basati sull'accettazione sono sempre più studiati come potenziali trattamenti per una varietà di condizioni fisiche⁵² e mentali⁵³. Nonostante le differenze concettuali tra i diversi interventi, questi 2 approcci condividono molte basi teoriche. Sia gli interventi mindfulness che quelli basati sull'accettazione non cercano di modificare i sintomi o il contenuto dei pensieri disfunzionali, ma piuttosto di modificare la relazione che i pazienti hanno con essi. In particolare, entrambi gli approcci si basano su un'osservazione consapevole e accettante di ogni esperienza piacevole o spiacevole (compresi i pensieri) nel momento presente⁵⁴. Tuttavia, le tecniche specifiche utilizzate per raggiungere questo obiettivo differiscono tra i diversi approcci⁵⁵. Gli interventi basati sulla mindfulness come la mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) o la mindfulness-based stress reduction (MBSR), che sono traduzioni più o meno dirette delle tradizionali pratiche di consapevolezza buddista nella medicina occidentale, utilizzano come intervento principale gli esercizi formali di meditazione consapevole da svolgersi seduti o in cammino⁵⁶. Mentre la MBSR è stata originariamente concepita come un intervento per il dolore cronico e i sintomi legati allo stress, la MBCT combina la MBSR con la terapia cognitivo-comportamentale ed è normalmente condotta da un terapeuta addestrato⁵⁶. La MBCT si concentra quindi più su specifici obiettivi terapeutici piuttosto che su una riduzione generale dello stress⁵⁷. D'altro canto, gli interventi basati principalmente sull'accettazione come la acceptance and commitment therapy (ACT) o la acceptance-based behavior therapy (ABBT) sono approcci multimodali che hanno integrato gli interventi cognitivi in un quadro teorico di mindfulness e accettazione e includono esercizi di consapevolezza più brevi e informali^{54,55}. Inoltre, mentre gli approcci basati sulla mindfulness sono principalmente impostati su interventi di gruppo⁵⁷, quelli basati sull'accettazione sono prevalentemente individuali⁵⁴. Un'area chiave dello sviluppo delle terapie cognitivo-comportamentali per le psicosi riguarda proprio la sperimentazione degli approcci della "terza onda" che promuovono la consapevolezza, l'accettazione e la compassione come strumenti di cambiamento. Dal momento che i pazienti con disturbi psicotici si impegnano frequentemente in strategie di evitamento come l'abuso di sostanze o la distrazione, o all'estremo opposto, possono essere totalmente assorbiti dai loro sintomi, la mindfulness e gli interventi basati sull'accettazione sono stati proposti come approcci per modificare la relazione dei pazienti con la propria sintomatologia e di conseguenza ridurre il distress provocato dal disturbo⁵⁸.

L'obiettivo di questa meta-rassegna è quello di valutare, alla luce delle meta-analisi e rassegne sistematiche degli ultimi 10 anni, l'efficacia di alcuni dei più rilevanti approcci cognitivo-comportamentali della terza onda (le terapie metacognitive e le terapie basate sulla mindfulness e l'accettazione) nel trattamento delle psicosi.

METODI

Ricerca

Gli autori hanno compiuto in modo indipendente una ricerca sistematica su PubMed (Medline), Cochrane Library e PsycINFO per studi di meta-analisi e rassegne sistematiche sull'efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi, pubblicate dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2018. Non sono state applicate restrizioni linguistiche. La ricerca è stata effettuata utilizzando i seguenti termini: meta-analysis AND (psychosis OR schizophrenia) AND (metacognitive OR "metacognitive therapy" OR "metacognitive training" OR "mindfulness" OR "acceptance and commitment therapy"). La ricerca sui data base è stata complementata dalla ricerca manuale nelle liste bibliografiche degli studi selezionati.

Criteri di inclusione

Popolazione. Pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici diagnosticati attraverso strumenti di valutazione validati (per es., DSM, ICD-9). *Interventi.* Terapie metacognitive, terapie basate sulla mindfulness e l'accettazione aventi come obiettivo il miglioramento degli outcome delle psicosi. Interventi rivolti a pazienti con stati mentali a rischio e sintomi prodromici di psicosi non sono stati inclusi. *Comparazioni.* Sono stati inclusi tutti gli interventi di controllo pertinenti (per es., placebo, trattamenti standard-TAU, liste d'attesa, nessun trattamento, altre terapie psicologiche e interventi psico-sociali, ecc.). *Outcome.* Sono stati considerati tutti gli outcome studiati, inclusi: sintomi positivi, sintomi negativi, sintomi generali, sintomi secondari, ricadute, insight, funzionamento sociale, qualità di vita. *Setting.* Sono stati considerati tutti i setting: ospedaliero (regime di ricovero o ambulatoriale), territoriale, comunitario o remoto (per es., attraverso la tecnologia digitale). *Study design.* Sono state prese in considerazione meta-analisi sostenute da una revisione sistematica che includessero sia studi randomizzati sia studi non randomizzati. Gli autori hanno condotto indipendentemente la selezione degli studi ammissibili, analizzato e risolto congiuntamente le divergenze (Figura 1).

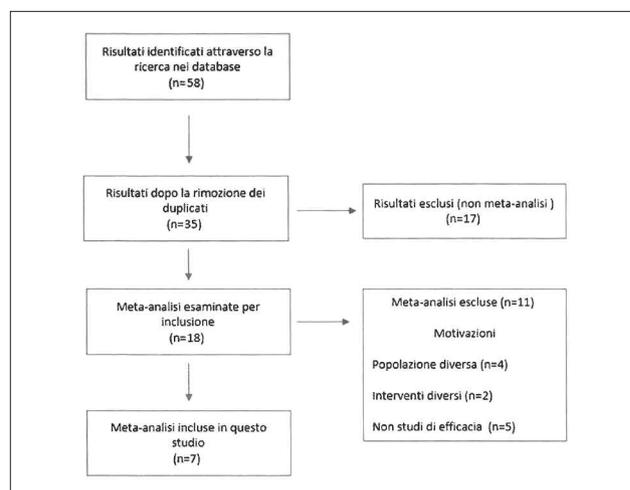


Figura 1. Flow chart delle meta-analisi selezionate.

Analisi qualitativa degli studi di revisione e meta-analisi

Gli studi selezionati sono stati valutati utilizzando A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR 2), un valido e affidabile strumento composto da 16 item per misurare la qualità metodologica di rassegne sistematiche e meta-analisi⁵⁹ sia di studi randomizzati sia non randomizzati. Gli autori che hanno sviluppato AMSTAR 2 hanno individuato in particolare 7 domini critici: protocollo registrato prima dell'avvio dello studio di review (item 2); adeguatezza della ricerca bibliografica (item 4); giustificazione per l'esclusione di singoli studi (item 7); rischio di bias dei singoli studi inclusi nella rassegna (item 9); appropriatezza dei metodi meta-analitici (item 11); esame del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati della rassegna (item 13); valutazione della presenza e probabile impatto del bias di pubblicazione (item 15). Ai fini di questo studio, la qualità metodologica di una rassegna è stata classificata (secondo criteri adattati dagli autori dello strumento AMSTAR 2)⁵⁷ come: alta (nessuna o una debolezza non critica: la revisione sistematica fornisce un riepilogo accurato e completo dei risultati degli studi disponibili); media (una debolezza critica con o senza debolezze non critiche: la revisione sistematica può fornire un riepilogo accurato dei risultati degli studi disponibili inclusi nella revisione); bassa (2 difetti critici con o senza debolezze non critiche: la revisione ha 2 difetti critici e potrebbe non fornire un riepilogo accurato e completo degli studi disponibili che affrontano la questione di interesse); criticamente bassa (più di 2 difetti critici con o senza debolezze non critiche: la revisione ha più di 2 difetti critici e non dovrebbe essere considerata per fornire un riepilogo accurato e completo degli studi disponibili). Molteplici debolezze non critiche possono diminuire l'attendibilità della rassegna e può essere perciò appropriato diminuire la valutazione di qualità dello studio da media a bassa o da bassa a criticamente bassa indipendentemente dal numero di difetti critici. L'analisi con AMSTAR 2 è stata svolta in modo indipendente dai 2 autori di questo studio. Le divergenze sono state analizzate e risolte congiuntamente.

RISULTATI

Sono stati rilevati dai motori di ricerca 58 risultati (38 per le terapie metacognitive, 20 per le terapie basate su mindfulness e accettazione) che dopo l'eliminazione dei duplicati si sono ridotti a 35 (21 per le terapie metacognitive, 14 per mindfulness e accettazione). Tra i 35 risultati sono state individuate 18 meta-analisi (11 per le terapie metacognitive, 7 per mindfulness e accettazione), e di queste, in base ai criteri di inclusione, ne sono state selezionate 7 (Tabella 1); 4 per il metacognitive training (3 di qualità bassa, 1 di qualità criticamente bassa in base alla valutazione AMSTAR 2) (Tabella 2) e 3 per gli interventi basati sulla mindfulness e sull'accettazione (1 di qualità media, 2 di qualità bassa in base alla valutazione AMSTAR 2) (Tabella 3). Non sono state rilevate meta-analisi per le altre terapie metacognitive. In appendice è disponibile la lista delle meta-analisi escluse.

DISCUSSIONE

Metacognitive training

Lo studio di Liu et al.⁶⁰ (qualità dello studio bassa secondo AMSTAR 2) si è posto l'obiettivo di studiare l'efficacia del-

Tabella 1. Domini critici della qualità di una rassegna sistematica secondo lo strumento AMSTAR 2.

Autori	Domini critici							Qualità dello studio
	1	2	3	4	5	6	7	
Terapie metacognitive								
Liu et al. ⁶⁰		X		X	X	X	X	Bassa
Eichner e Berna ⁶¹		X		X	X	X	X	Bassa
van Oosterhout et al. ⁶²		X		X	X	X	X	Bassa
Jiang et al. ⁶⁵		X		X	X	X		Bassa (critica)
Terapie basate sulla mindfulness e sull'accettazione								
Louise et al. ⁷⁶		X		X	X	X	X	Bassa
Cramer et al. ⁷⁷		X	X	X	X	X	X	Media
Khoury et al. ⁷⁹		X		X	X	X	X	Bassa

Legenda: 1= protocollo registrato prima dell'avvio dello studio di review (item 2); 2= adeguatezza della ricerca bibliografica (item 4); 3= giustificazione per l'esclusione di singoli studi (item 7); 4= rischio di bias dei singoli studi inclusi nella review (item 9); 5= appropriatezza dei metodi meta-analitici (item 11); 6= esame del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati della review (item 13); 7= valutazione della presenza e probabile impatto del bias di pubblicazione (item 15).

l'MCT nel trattamento del delirio in pazienti con schizofrenia e di analizzare le variabili (approccio dell'intervento, dose dell'intervento e fattori partecipanti) che potrebbero influenzare la dimensione dell'effetto. Sono stati selezionati gli studi con progettazione a bracci paralleli sull'MCT per i deliri pubblicati dal 2007 al 2016. È stata valutata la qualità degli studi e sono state determinate le dimensioni dell'effetto e le variabili di moderazione dell'MCT sul delirio. Sono stati esaminati un totale di 11 studi sull'effetto dell'MCT sul delirio. L'MCT ha avuto un effetto moderato nell'immediato post-intervento ($g=-0,38$) e un effetto al follow-up dopo 6 mesi ($g=-0,35$). In termini di effetto immediato, le variabili di moderazione, con differenze significative tra di esse, sono state: (a) l'approccio individuale rispetto all'approccio di gruppo e approccio misto, e (b) un paese orientale rispetto a un paese occidentale. Gli autori concludono che l'MCT potrebbe essere utilizzato come prezioso intervento non farmacologico per ridurre i deliri in ambito clinico. In particolare, l'approccio MCT modulare e individualizzato ha dimostrato maggior flessibilità ed efficacia rispetto all'intervento di gruppo ed è raccomandato agli operatori sanitari come strumento terapeutico per i pazienti con schizofrenia o con disturbi deliranti.

La meta-analisi di Eichner e Berna⁶¹ (qualità dello studio bassa secondo AMSTAR 2) esamina l'efficacia dell'MCT nella schizofrenia. In questo studio sono stati inclusi 15 trial che hanno confrontato gli effetti dell'MCT sui sintomi positivi, i deliri o l'accettazione rispetto a un gruppo di controllo. Questi studi comprendevano un totale di 408 pazienti nella condizione MCT e 399 nella condizione di controllo. Sono stati studiati gli effetti moderatori del mascheramento della valu-

Efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi: una meta-rassegna

Tabella 2. Riassunto delle meta-analisi e delle review sistematiche sul metacognitive training.

Autori	Trial inclusi (numero)	Numero totale di pazienti	Qualità dello studio (AMSTAR 2)	Outcome	Conclusioni	Commenti
Liu et al. ⁶⁰	11 RCT	Non specificato	Bassa	Deliri	L'MCT ha avuto un moderato effetto nell'immediato post-intervento e un effetto duraturo dopo 6 mesi nel ridurre i deliri.	Secondo gli autori, l'MCT potrebbe essere utilizzato come prezioso intervento non farmacologico per ridurre i deliri in ambito clinico.
Eichner e Berna ⁶¹	15 RCT + non RCT	807	Bassa	Sintomi postivi Deliri Accettazione soggettiva dell'intervento	L'MCT esercita un effetto da lieve a moderato sui deliri e i sintomi positivi. L'effetto sui deliri è ridotto, ma rimane significativo quando vengono presi in considerazione potenziali bias.	Secondo gli autori, la terapia individuale MCT potrebbe essere più efficace di quella di gruppo, tuttavia è necessario ampliare il numero di studi clinici per confermare questo risultato.
van Oosterhout et al. ⁶⁴	11 RCT	315	Bassa	Sintomi postivi Deliri Bias raccolta dati	Gli studi esaminati non supportano un effetto positivo dell'MCT sui sintomi positivi, sui deliri e nei bias raccolta di dati.	Moritz et al. ⁴² critica i criteri di selezione degli studi di questa meta-analisi.
Jiang et al. ⁶⁵	10 RCT	646	Bassa (critica)	Sintomi positivi Sintomi negativi Outcome secondari	Il numero limitato di studi RCT, la variabilità dei metodi e dei tempi di valutazione dei risultati e i problemi metodologici nei trial rendono impossibile giungere a una conclusione sull'efficacia dell'MCT per la schizofrenia.	Per gli autori sono necessari ulteriori studi randomizzati con misure di outcome standardizzate, analisi ITT e follow-up a intervalli regolari per raccomandare l'MCT come trattamento aggiuntivo per la schizofrenia.

Legenda: ITT= intention to treat; MCT= metacognitive training; RCT= randomized controlled trials; non RCT= no-randomized controlled trials.

tazione del risultato, della randomizzazione, dei dati di esito incompleti, dell'uso di un intervento di controllo attivo e dell'MCT individuale o di gruppo. Sono stati anche esaminati i possibili effetti delle analisi di sensibilità e dei bias di pubblicazione. I risultati mostrano un significativo effetto complessivo dell'MCT per i sintomi positivi ($g=-0,34$, IC 95% da $-0,53$ a $-0,15$), i deliri ($g=-0,41$, IC 95% da $-0,74$ a $-0,07$) e l'accettazione dell'intervento ($g=-0,84$, IC 95% da $-1,37$ a $-0,31$). Utilizzando solo studi con basso rischio di bias di randomizzazione, mascheramento e dati di outcome incompleti, le dimensioni dell'effetto si sono ridotte per i sintomi positivi e i deliri ($g=-0,28$, IC 95% da $-0,50$ a $-0,06$ e $g=-0,18$, IC 95% da $-0,43$ a $0,06$), rispettivamente. Questa meta-analisi dimostra che l'MCT esercita un effetto da lieve a moderato sui deliri e i sintomi positivi e un grande effetto sull'accettazione dell'intervento. L'effetto sui deliri è ridotto, ma rimane significativo quando vengono presi in considerazione potenziali bias. Gli autori inoltre sottolineano che l'MCT individuale potrebbe essere più efficace in pazienti con grave sintomatologia delirante, in considerazione dei dati di uno studio⁶² che non ha evidenziato effetti significativi dell'MCT di gruppo in un campione di pazienti che includeva questo tipo di pazienti.

Lo scopo del lavoro di Pankowsky et al.⁶³ è stato quello di

esaminare i risultati degli studi sull'efficacia dell'MCT per i pazienti con schizofrenia nella riduzione dei sintomi psicotici e dei bias cognitivi. Inoltre, sono state analizzate altre variabili, come il funzionamento sociale, l'insight e le funzioni neurocognitive. La rassegna narrativa ha incluso 14 studi pubblicati negli anni 2009-2015, in cui la progettazione dello studio ha reso possibile il confronto tra gruppo MCT e gruppo di controllo. Non essendo stata eseguita una meta-analisi, lo studio non è stato inserito nella valutazione AMSTAR 2. Nel gruppo MCT e nel gruppo di controllo vi erano rispettivamente 354 e 355 pazienti. La dimensione dell'effetto più grande è stata ottenuta sulla gravità dei deliri ($d<0,23$; $1>$), in particolare modo sulla riduzione delle convinzioni e dell'angoscia derivata dalle credenze deliranti. La dimensione dell'effetto relativa alla riduzione dei sintomi negativi è risultata piccola. Sono state osservate grandi dimensioni dell'effetto per il miglioramento dell'insight ($d<0,45$; $1,32>$). È stato osservato un impatto positivo dell'MCT sulla gravità dei disturbi cognitivi ($d<0,21$; $0,83>$, in particolare per il JTC) e il miglioramento in alcuni aspetti delle funzioni neurocognitive ($d<0,2$; $0,63>$). Non c'è stato alcun miglioramento nel funzionamento sociale dei pazienti nel gruppo MCT. Gli studi di follow-up mostrano una sostenibilità nel miglioramento dei

Barbieri A et al.

sintomi della durata di almeno 6 mesi. Lo studio conclude che l'MCT è una forma efficace di terapia nella riduzione dei deliri, dei bias cognitivi legati alla schizofrenia e per il miglioramento dell'insight. Un'accessibilità relativamente semplice e la sostenibilità degli effetti terapeutici indicano che l'MCT può essere efficacemente utilizzato nella terapia della schizofrenia. Gli autori sottolineano che per migliorare l'efficacia dell'MCT, specialmente nel funzionamento generale dei pazienti, è necessario considerare la combinazione con altre forme di terapia.

Nella rassegna di van Oosterhout et al.⁴¹ (qualità dello studio bassa secondo AMSTAR 2) sono stati studiati gli effetti dell'MCT su sintomi positivi, deliri e bias di acquisizione di dati. Sono state condotte 3 meta-analisi sui bias di acquisizione dati (3 studi, 219 partecipanti), sui deliri (7 studi, 500 partecipanti) e sui sintomi positivi (9 studi, 436 partecipanti). Tutte le analisi hanno prodotto piccole e non significative dimensioni dell'effetto ($g=0,26$ per i sintomi positivi, $g=0,22$ per i deliri, $g=0,31$ per il bias nella acquisizione dei dati). Le cor-

rezioni per il bias di pubblicazione hanno ulteriormente ridotto le dimensioni dell'effetto a 0,21 per i sintomi positivi e a 0,03 per i deliri. Negli studi in cieco, le dimensioni degli effetti corretti erano 0,22 per i sintomi positivi e 0,03 per i deliri. Negli studi che utilizzavano appropriate statistiche intention-to-treat (ITT), le dimensioni dell'effetto erano 0,10 per i sintomi positivi e -0,02 per i deliri. L'eterogeneità da moderata a elevata nella maggior parte delle analisi suggerisce che processi diversi dal solo MCT hanno prodotto un impatto sui risultati. A parere degli autori, gli studi presi in considerazione non supportano un effetto positivo dell'MCT sui sintomi positivi, sui deliri e sul bias di acquisizione di dati. La metodologia della maggior parte degli studi era scarsa e le analisi di sensibilità per il controllo di difetti metodologici hanno ridotto considerevolmente le dimensioni dell'effetto. Si ritiene dunque che sarebbe utile una ricerca più rigorosa per creare un potere statistico sufficiente a rilevare dimensioni di piccoli effetti e ridurre l'eterogeneità. Gli ideatori dell'MCT⁴⁰ hanno tuttavia criticato i criteri di selezione dei trial di questa me-

Tabella 3. Riassunto delle meta-analisi e delle rassegne sistematiche sulle terapie basate sulla mindfulness e sull'accettazione.

Autori	Trial inclusi (numero)	Numero totale di pazienti	Qualità dello studio (AMSTAR 2)	Outcome	Conclusioni	Commenti
Louise et al. ⁷⁶	10 RCT	624	Bassa	Sintomi totali Sintomi positivi Sintomi negativi Distress Sintomi depressivi Funzionamento Disabilità Consapevolezza Accettazione	Gli interventi di terza onda mostrano effetti benefici sui sintomi in persone con disturbi psicotici con effetti più ampi nei gruppi basati sulla mindfulness rispetto agli interventi individuali basati sulla ACT.	Secondo gli autori sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia di specifici modelli di trattamento.
Cramer et al. ⁷⁷	8 RCT	434	Media	Sintomi positivi Sintomi totali Tasso di ospedalizzazione Durata ricoveri Consapevolezza Accettazione	Mindfulness e interventi basati sulla accettazione mostrano evidenze moderate per effetti a breve termine su sintomi psicotici totali, sintomi positivi, tassi di ospedalizzazione, durata del ricovero in ospedale e consapevolezza e per effetti a lungo termine sui sintomi psicotici totali e sulla durata del ricovero in ospedale.	Lo studio raccomanda che gli interventi basati sulla mindfulness e sull'accettazione siano strettamente supervisionati da terapisti esperti in modo da prevenire il rischio di possibili reazioni avverse.
Khoury et al. ⁷⁹	13 RCT + non RCT	468	Bassa	Sintomi positivi Sintomi negativi Sintomi affettivi Disturbi del pensiero Funzionamento Tasso di ospedalizzazione Qualità della vita Consapevolezza Accettazione Compassione	Gli interventi di mindfulness sono moderatamente efficaci nel trattare i sintomi negativi e possono essere utili in aggiunta alla farmacoterapia.	Per gli autori sono necessarie ulteriori ricerche per identificare gli elementi più efficaci degli interventi di mindfulness.

Legenda: ACT= acceptance and commitment therapy; RCT= randomized controlled trials; non-RCT= no-randomized controlled trials.

Efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi: una meta-rassegna

ta-analisi che a loro avviso ha omesso importanti studi con evidenze positive sull'MCT. Nella replica, van Oosterhout et al.⁶⁴ riconoscono che dopo aver effettuato una nuova analisi includendo alcuni studi precedentemente omessi, i risultati evidenziano effetti significativi per i sintomi positivi ($g=0,32$) e per i deliri ($g=0,31$), ma non per il bias acquisizione di dati ($g=0,11$). In ogni modo, gli autori sottolineano che le evidenze dai dati di alta qualità e ITT risultano simili a quelli dello studio originale senza significativi effetti su deliri, sintomi positivi e bias raccolta di dati⁴¹.

Jiang et al.⁶⁵ (qualità dello studio criticamente bassa secondo AMSTAR 2) hanno condotto una meta-analisi per valutare l'efficacia dell'MCT nella schizofrenia. Sono stati inclusi nella rassegna 10 studi, ma le differenze nei metodi di valutazione dei risultati hanno limitato il numero di studi che potevano essere inclusi nella meta-analisi. Una meta-analisi su 4 studi che hanno valutato la sintomatologia positiva tramite la scala Positive and Negative Schizophrenic Symptoms (PANSS) ha identificato a fine trattamento una minima, ma statisticamente significativa, riduzione della sintomatologia del gruppo MCT rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, la meta-analisi su 4 studi che hanno utilizzato la sottoscala dei deliri della Psychotic Symptom Rating Scales (PSYRATS) non ha rilevato al termine del trattamento differenze significative tra i gruppi. I risultati della valutazione qualitativa degli altri risultati che non hanno potuto essere raggruppati nelle meta-analisi sono risultati non univoci; alcuni hanno mostrato una tendenza a favore dell'MCT ma molti non hanno riscontrato differenze tra i gruppi. Gli autori concludono che il numero limitato di studi randomizzati controllati (randomized controlled trial - RCT), la variabilità dei metodi e dei tempi di valutazione dei risultati e i problemi metodologici nei trial rendono impossibile giungere a una conclusione sull'efficacia dell'MCT per la schizofrenia. Sono, dunque, necessari ulteriori studi randomizzati che utilizzino misure di outcome standardizzate, analisi ITT e che adottino follow-up a intervalli regolari per determinare se l'MCT debba diventare un trattamento aggiuntivo raccomandato per la schizofrenia.

L'articolo di Moritz et al.⁴², ideatori e sviluppatori dell'MCT, presenta una revisione narrativa degli studi empirici sul metacognitive training nella psicosi, dove la maggior parte degli studi conferma l'efficacia dell'MCT nel raggiungimento del suo principale obiettivo: la riduzione dei deliri. Vengono evidenziati alcuni problemi (per es., potenziali effetti di fedeltà) e lacune di conoscenza (predittori di esito). I dati preliminari suggeriscono che il format MCT individuale sia particolarmente efficace nell'affrontare i sintomi, i bias cognitivi e l'insight. Gli autori concludono che l'MCT sembra essere un valido complemento alla farmacoterapia.

Metacognitive therapy

I dati empirici sull'utilità della metacognitive therapy per gli individui con psicosi sono finora molto limitati. Non sono ancora stati realizzati RCT che studino questo approccio terapeutico. Un singolo caso studio ha incorporato elementi di metacognitive therapy in un intervento CBT a breve termine e dimostrato una diminuzione dell'esperienza dei sintomi positivi¹². Un altro caso studio⁶⁶ ha utilizzato il training all'attenzione dopo un ciclo di CBT e notato una diminuzione dei sintomi positivi e un cambiamento delle credenze sul po-

tere delle allucinazioni. Un lavoro sui casi clinici di 3 individui con schizofrenia che hanno ricevuto diverse sessioni di metacognitive therapy ha evidenziato un miglioramento clinicamente significativo di diversi domini sintomatici¹⁰, e un open trial con 10 pazienti affetti da schizofrenia ha dimostrato prove preliminari che la terapia metacognitiva è fattibile e può portare a una riduzione dei sintomi¹¹.

Metacognitive insight e reflection therapy

Le ricerche a supporto della MERIT provengono da 4 fonti. *In primis*, alcuni case report indicano che i terapeuti possono adottare la MERIT nei setting di routine e adattare la terapia agli specifici bisogni di pazienti molto diversi^{67,68}. Secondo, i risultati di 2 studi qualitativi suggeriscono benefici importanti della MERIT nel conseguimento di un senso di agency e di un senso di sé più articolato e ricco^{69,70}. Terzo, 2 open trial confermano che l'intervento può essere adottato in condizioni di routine in regime ambulatoriale e accettato dai pazienti e che può portare a cambiamenti clinicamente significativi. Un open trial ha studiato formalmente un intervento MERIT di 12 settimane⁷¹; un altro studio pienamente coerente con gli elementi della MERIT ha valutato un intervento di 9-16 mesi, con cambiamenti rilevabili diversi anni dopo la terapia⁷². Infine, 2 piccoli studi clinici controllati randomizzati hanno evidenziato che i pazienti con schizofrenia e psicosi al primo episodio con scarsa consapevolezza della malattia accettano il trattamento (con tassi di completamento del 68% e 80% rispettivamente) senza eventi avversi e con cambiamenti significativi, rispettivamente nella metacognizione e nella consapevolezza di malattia^{73,74}. Non sono al momento disponibili meta-analisi e rassegne sistematiche che studino l'efficacia della MERIT.

Metacognitive interpersonal therapy for psychosis

A oggi, le evidenze a supporto del MIT-P includono solo alcuni casi studio^{48,75}. Si tratta dunque solo di evidenze preliminari ma offrono una base per future ricerche sulla fattibilità, tollerabilità ed efficacia di questo trattamento.

Terapie basate sulla mindfulness e sull'accettazione

Una recente meta-analisi di Louise et al.⁷⁶ (qualità dello studio bassa secondo AMSTAR 2) ha valutato l'efficacia degli interventi basati sulla mindfulness e sull'accettazione per il trattamento della psicosi in studi randomizzati controllati, con i sintomi psicotici generali come outcome primario. Complessivamente, sono stati inclusi 10 studi. L'outcome primario ha dimostrato un piccolo ma significativo effetto ($g=0,29$) per gli interventi di terza onda rispetto al gruppo di controllo nel post-trattamento. Gli studi di interventi di gruppo basati sulla mindfulness hanno mostrato effetti più ampi ($g=0,46$) rispetto agli interventi individuali basati sulla acceptance and commitment therapy (ACT) ($g=0,08$), sebbene siano state osservate differenze metodologiche tra gli studi. Tra gli esiti secondari, è stato riscontrato un effetto di trattamento moderato e significativo ($g=0,39$) per i sintomi depressivi, ma non sono stati riscontrati effetti significativi su specifiche misure di sintomi positivi e negativi, distress lega-

to alle allucinazioni o funzionamento/disabilità. È stato osservato un effetto moderato sulla consapevolezza ($g=0,56$), ma non sull'accettazione. Nel complesso, i risultati indicano che gli interventi di terza onda mostrano effetti benefici sui sintomi in persone con disturbi psicotici. Tuttavia, a parere degli autori, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia di specifici modelli di trattamento.

Nella meta-analisi di Cramer et al.⁷⁷ (qualità dello studio media secondo AMSTAR 2) sono stati inclusi 8 RCT per un totale di 434 pazienti, che hanno confrontato gli interventi basati sulla mindfulness (4 RCT) o sull'accettazione (4 RCT) con il TAU o con interventi attention control. Sei RCT avevano un basso rischio di bias. Sono state trovate evidenze moderate per effetti a breve termine su sintomi psicotici totali, sintomi positivi, tassi di ospedalizzazione, durata del ricovero in ospedale e consapevolezza e per effetti a lungo termine sui sintomi psicotici totali e sulla durata del ricovero in ospedale. Nessuna prova è stata trovata per gli effetti sui sintomi negativi, sulla sfera affettiva o sull'accettazione. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi. A questo proposito, mentre sono stati riportati sia singoli casi di ricadute psicotiche dopo pratiche di meditazione non supervisionate sia stati psicotici indotti dalla meditazione⁷⁸, sembra esistere un basso rischio di ricadute e aggravamenti dei sintomi psicotici in interventi supervisionati basati sulla mindfulness e sull'accettazione. La meta-analisi conclude che questi interventi possono essere raccomandati come trattamento aggiuntivo per i pazienti con psicosi.

Una meta-analisi di Khoury et al.⁷⁹ (qualità dello studio bassa secondo AMSTAR 2) ha specificamente valutato l'efficacia degli interventi basati sulla mindfulness sulle psicosi in 13 studi (468 pazienti). Le stime sulla dimensione dell'effetto hanno suggerito che gli interventi di mindfulness sono moderatamente efficaci nelle analisi pre-post ($n=12$; Hedge's $g=0,52$). Se il confronto viene effettuato con un gruppo di controllo, è stata rilevata una dimensione dell'effetto più piccola ($n=7$; Hedge's $g=0,41$). I risultati ottenuti sono stati mantenuti al follow-up quando i dati erano disponibili ($n=6$, Hedge's $g=0,62$ per le analisi pre-post, i risultati hanno raggiunto significatività solo per le analisi controllate, $n=3$; Hedge's $g=0,55$, $p=0,08$). I risultati hanno suggerito maggiori effetti sui sintomi negativi rispetto a quelli sui sintomi positivi. Se combinate insieme, la consapevolezza, l'accettazione e la compassione moderavano fortemente la dimensione dell'effetto clinico. Tuttavia, l'eterogeneità era significativa tra gli studi, probabilmente a causa della diversità degli interventi inclusi e dei risultati valutati. A questo proposito, gli autori sottolineano come alcuni protocolli si siano focalizzati quasi esclusivamente sulla meditazione⁸⁰, mentre altri hanno incluso componenti mutuare dalla CBT tradizionale⁸¹ oppure si sono concentrati nella costruzione di accettazione e valori personali piuttosto che sulla pratica meditativa di per sé⁸². In ogni modo, nonostante l'eterogeneità, tutti gli interventi selezionati hanno sviluppato un processo simile rivolto al cambiamento del rapporto con i sintomi psicotici piuttosto che al cambiamento diretto della sintomatologia, attraverso la mindfulness, l'accettazione, la compassione per regolare in modo migliore le emozioni negative, diminuire il distress e migliorare il funzionamento. Lo studio conclude che gli interventi di mindfulness sono moderatamente efficaci nel trattare i sintomi negativi e possono essere utili in aggiunta alla farmacoterapia; tuttavia, sono necessarie maggiori ricerche pro-

prio per identificare gli elementi specifici più efficaci degli interventi di mindfulness.

CONCLUSIONI

È oggi disponibile un ampio armamentario di terapie di derivazione cognitivo-comportamentale che possono essere efficacemente impiegate nel trattamento dei disturbi psicotici in add-on alla terapia farmacologica. Accanto alla CBTp tradizionale, le nuove terapie cognitive della terza onda dimostrano risultati incoraggianti ancorché sostenuti da un numero esiguo di meta-analisi, spesso non sufficientemente rigorose. Tra le terapie metacognitive, il metacognitive training, approccio terapeutico recentemente introdotto nel trattamento della schizofrenia, ha evidenziato promettenti risultati sui sintomi positivi e in particolare sulla psicopatologia dei deliri, anche se il ridotto numero di studi randomizzati controllati e la bassa qualità metodologica delle meta-analisi fin qui realizzate non permettono di formulare conclusioni ancora sufficientemente solide sulla sua efficacia. Due delle 4 meta-analisi prese in considerazione^{60,61} (entrambe di qualità metodologica bassa) hanno evidenziato infatti una efficacia significativa dell'MCT sui deliri e i sintomi positivi della schizofrenia; uno studio non è giunto a conclusioni definitive per la scarsità e l'eterogeneità degli studi disponibili⁶⁵ (qualità criticamente bassa) e uno non ha, infine, rilevato effetti significativi⁴¹ (qualità metodologica bassa), anche se dopo aver preso in considerazione alcuni studi inizialmente esclusi, ha parzialmente rivisto le proprie conclusioni. Sono dunque necessari ulteriori studi, sufficientemente rigorosi e con outcome più omogenei, per poter confermare in modo sostanziale le attuali favorevoli evidenze a favore dell'impiego dell'MCT nel trattamento delle psicosi e della schizofrenia in particolare. Per quanto riguarda gli altri approcci terapeutici di orientamento metacognitivo, il numero estremamente ridotto (MERIT) o la totale assenza di RCT (metacognitive therapy, MIT-P) e la mancanza di meta-analisi non permettono al momento di formulare attendibili conclusioni circa la loro efficacia nell'impiego del trattamento delle psicosi.

Oltre agli approcci metacognitivi, tra le terapie della terza onda sono state considerate in questa meta-rassegna le terapie basate sulla mindfulness e l'accettazione. Le 3 meta-analisi incluse convergono nell'evidenziare un'efficacia significativa di mindfulness e ACT nel trattamento delle psicosi. In particolare 2 studi^{76,77} (qualità metodologica bassa il primo; qualità metodologica media il secondo) rilevano un'efficacia da lieve a moderata sui sintomi generali e positivi mentre un terzo evidenzia una moderata efficacia sui sintomi negativi⁷⁹ (qualità metodologica bassa). Sembrano esserci anche alcuni effetti positivi sulla sintomatologia depressiva, il tasso di ospedalizzazione e la durata dei ricoveri. Gli effetti sulla consapevolezza sembrano essere più rilevanti rispetto a quelli sull'accettazione. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per confermare nel complesso questi incoraggianti risultati e determinare con maggior attendibilità l'efficacia degli specifici modelli di intervento.

Inoltre – aspetto certamente rilevante – le nuove terapie (sia gli approcci metacognitivi sia quelli basati su mindfulness e accettazione) sembrano incontrare maggiore accoglienza e gradimento da parte dei pazienti rispetto alla CBT inizialmente impiegata nel trattamento della psicosi.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Efficacia delle terapie cognitive della terza onda nel trattamento delle psicosi: una meta-rassegna

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-45.
3. McCabe R, Saidi M, Priebe S. Patient-reported outcomes in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007; 50: s21-8.
4. Pitkänen A, Hätönen H, Kuosmanen L, Välimäki M. Individual quality of life of people with severe mental disorders. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009; 16: 3-9.
5. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 4-11.
6. Bucci P, Galderisi S, Mucci A, et al. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 253-66.
7. Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 143-50.
8. Lysaker PH, Gagen E, Moritz S, Schweitzer RD. Metacognitive approaches to the treatment of psychosis: a comparison of four approaches. *Psychol Res Behav Manag* 2018; 11: 341-51.
9. Boyer L, Caqueo-Urizar A, Richieri R, et al. Quality of life among caregivers of patients with schizophrenia: a cross-cultural comparison of Chilean and French families. *BMC Fam Pract* 2012; 13: 42.
10. Hutton P, Morrison AP, Wardle M, Wells A. Metacognitive therapy in treatment-resistant psychosis: a multiple-baseline study. *Behav Cogn Psychother* 2014; 42: 166-85.
11. Morrison AP, Pyle M, Chapman N, French P, Parker SK, Wells A. Metacognitive therapy in people with a schizophrenia spectrum diagnosis and medication resistant symptoms: a feasibility study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2014; 45: 280-4.
12. Hutton P, Morrison AP, Taylor H. Brief cognitive behavioural therapy for hallucinations: can it help people who decide not to take antipsychotic medication? A case report. *Behav Cogn Psychother* 2012; 40: 111-6.
13. Wells A. Metacognitive therapy: cognition applied to regulating cognition. *Behav Cogn Psychother* 2008; 36: 651-8.
14. van der Gaag M. A neuropsychiatric model of biological and psychological processes in the remission of delusions and auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2006; 32 (Suppl. 1): S113-22.
15. Freeman D. Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 425-57.
16. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001; 31: 189-95.
17. Morrison AP. The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2001; 29: 257-76.
18. Bentall RP, Rowse G, Shryane N, et al. The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 236-47.
19. Bennett K, Corcoran R. Biases in everyday reasoning: associations with subclinical anxiety, depression and paranoia. *Psychosis* 2010; 2: 227-37.
20. Serrone D, Parnanzone S, Pizziconi G, et al. Source monitoring task in a sample of in-patients with verbal auditory hallucinations compared to control sample. *Riv Psichiatr* 2019; 54: 91-4.
21. Garety PA, Hemsley DR, Wessely S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 194-201.
22. Fine C, Gardner M, Craigie J, Gold I. Hopping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 2007; 12: 46-77.
23. Colbert SM, Peters ER. Need for closure and jumping-to-conclusions in delusion-prone individuals. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 27-31.
24. Van Dael F, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L. Data gathering: biased in psychosis? *Schizophr Bull* 2006; 32: 341-51.
25. Moritz S, Woodward TS. Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol* 2005; 44: 193-207.
26. Woodward TS, Moritz S, Menon M, Klinge R. Belief inflexibility in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 2008; 13: 267-77.
27. Garety PA, Freeman D, Jolley S, et al. Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 373-84.
28. Colbert SM, Peters ER, Garety PA. Delusions and belief flexibility in psychosis. *Psychol Psychother* 2010; 83: 45-57.
29. Craig JS, Hatton C, Craig FB, Bentall RP. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr Res* 2004; 69: 29-33.
30. Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, et al. Evidence for a relationship between mentalising deficits and paranoia over the psychosis continuum. *Schizophr Res* 2008; 99: 103-10.
31. Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C, Juckel G, Daum I, Brune M. Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Res* 2009; 165: 19-26.
32. Fernyhough C, Jones SR, Whittle C, Waterhouse J, Bentall RP. Theory of mind, schizotypy, and persecutory ideation in young adults. *Cogn Neuropsychiatry* 2008; 13: 233-49.
33. Walston F, Blennerhassett RC, Charlton BG. "Theory of mind", persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cogn Neuropsychiatry* 2000; 5: 161-74.
34. Kaney S, Bentall RP. Persecutory delusions and attributional style. *Br J Med Psychol* 1989; 62: 191-8.
35. Kinderman P, Bentall RP. Causal attributions in paranoia and depression: internal, personal, and situational attributions for negative events. *J Abnorm Psychol* 1997; 106: 341-5.
36. Janssen I, Versmissen D, Campo JA, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L. Attribution style and psychosis: evidence for an externalizing bias in patients but not in individuals at high risk. *Psychol Med* 2006; 36: 771-8.
37. Langdon R, Still M, Connors MH, Ward PB, Catts SV. Attributional biases, paranoia, and depression in early psychosis. *Br J Clin Psychol* 2013; 52: 408-23.
38. McKay R, Langdon R, Coltheart M. Jumping to delusions? Paranoia, probabilistic reasoning, and need for closure. *Cogn Neuropsychiatry* 2007; 12: 362-76.
39. So SH, Garety PA, Peters ER, Kapur S. Do antipsychotics improve reasoning biases? A review. *Psychosom Med* 2010; 72: 681-93.
40. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training for schizophrenia patients (MCT): a pilot study on feasibility, treatment adherence, and subjective efficacy. *German Journal of Psychiatry* 2007; 10: 69-78.
41. van Oosterhout B, Smit F, Krabbendam L, Castelein S, Staring AB, van der Gaag M. Metacognitive training for schizophrenia spectrum patients: a meta-analysis on outcome studies. *Psychol Med* 2016; 46: 47-57.
42. Moritz S, Andreou C, Schneider BC, et al. Sowing the seeds of doubt: a narrative review on metacognitive training in schizophrenia. *Clin Psychol Rev* 2014; 34: 358-66.
43. Moritz S, Werner R, von Collani G. The inferiority complex in paranoia readdressed: a study with the Implicit Association Test. *Cognitive Neuropsychiatry* 2006; 11: 402-15.
44. Sundag S. Viel Feind: viel Ehr? Eine Untersuchung zum Zusammenhang von Selbstwert und Paranoia bei Schizophrenie

- [The more enemy, the more honor? An investigation into the relationship between self-esteem and paranoia in schizophrenia]. Hamburg, Germany: University of Hamburg, 2012.
45. Klapheck K, Nordmeyer S, Cronjäger H, Naber D, Bock T. Subjective experience and meaning of psychoses: The German Subjective Sense in Psychosis Questionnaire (SUSE). *Psychol Med* 2012; 42: 61-71.
 46. Lysaker PH, Hamm JA, Hasson-Ohayon I, Pattison ML, Leonhardt BL. Promoting recovery from severe mental illness: implications from research on metacognition and metacognitive reflection and insight therapy. *World J Psychiatry* 2018; 8: 1-11.
 47. Lysaker PH, Klion R. Recovery, meaning-making, and severe mental illness: a comprehensive guide to metacognitive reflection and insight therapy. New York, NY: Routledge, 2017.
 48. Salvatore G, Ottavi P, Popolo R, Dimaggio G. Metacognitive interpersonal therapy for treating auditory verbal hallucinations in first-onset schizophrenia. *J Contemp Psychother* 2016; 46: 235-43.
 49. Dimaggio G, Montano A, Popolo R, Salvatore G. Metacognitive interpersonal therapy for personality disorders: a treatment manual. New York, NY: Routledge, 2015.
 50. MacBeth A, Gumley A, Schwannauer M, Carcione A, McLeod HJ, Dimaggio G. Metacognition in first episode psychosis: item level analysis of associations with symptoms and engagement. *Clin Psychol Psychother* 2016; 23: 329-39.
 51. Bortolon C, Capdevielle D, Boulenger JP, Gely-Nargeot MC, Raffard S. Early maladaptive schemas predict positive symptomatology in schizophrenia: a cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2013; 209: 361-6.
 52. Cramer H, Haller H, Lauche R, Dobos G. Mindfulness-based stress reduction for low back pain. A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 162.
 53. Fjorback LO, Arendt M, Ornbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124: 102-19.
 54. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy: an experiential approach to behavior change. New York: Guilford Press, 1999.
 55. Vollstad J, Nielsen MB, Nielsen GH. Mindfulness- and acceptance-based interventions for anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol* 2012; 51: 239-60.
 56. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract* 2003; 10: 144-56.
 57. Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD. Mindfulness based cognitive therapy for depression. New York: Guilford Press, 2002.
 58. Jacobsen P, Morris E, Johns L, Hodkinson K. Mindfulness groups for psychosis; key issues for implementation on an inpatient unit. *Behav Cogn Psychother* 2011; 39: 349-53.
 59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
 60. Liu YC, Tang CC, Hung TT, Tsai PC, Lin MF. The efficacy of metacognitive training for delusions in patients with schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials informs evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018; 15: 130-9.
 61. Eichner C, Berna F. Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on positive symptoms and delusions in patients with schizophrenia: a meta-analysis taking into account important moderators. *Schizophr Bull* 2016; 42: 952-62.
 62. van Oosterhout B, Krabbendam L, de Boer K, et al. Metacognitive group training for schizophrenia spectrum patients with delusions: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2014; 44: 3025-35.
 63. Pankowski D, Kowalski J, Gaw da Ł. The effectiveness of metacognitive training for patients with schizophrenia: a narrative systematic review of studies published between 2009 and 2015. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 787-803.
 64. van Oosterhout B, Smit F, Krabbendam L, Castelein S, Staring AB, van der Gaag M. Letter to the Editor: should we focus on quality or quantity in meta-analyses? *Psychol Med* 2016; 46: 2003-5.
 65. Jiang J, Zhang L, Zhu Z, Li W, Li C. Metacognitive training for schizophrenia: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27: 149-57.
 66. Valmaggia LR, Bouman TK, Schuurman L. Attention training with auditory hallucinations: a case study. *Cogn Behav Pract* 2007; 14: 127-33.
 67. Arnon-Ribenfeld N, Bloom R, Atzil-Sloman D, Peri T, de Jong S, Hasson-Ohayon I. Metacognitive Reflection and Insight Therapy (MERIT) among people with schizophrenia: lessons from two case studies. *Am J Psychother* 2018; 71: 175-85.
 68. van Donkersgoed RJ, De Jong S, Pijnenborg GH. Metacognitive reflection and insight therapy (MERIT) with a patient with persistent negative symptoms. *J Contemp Psychother* 2016; 46: 245-53.
 69. de Jong S, Hasson-Ohayon I, van Donkersgoed R, Aleman A, Pijnenborg GHM. A qualitative evaluation of the effects of metacognitive reflection and insight therapy: "Living more consciously". *Psychol Psychother* 2018 Dec 12.
 70. Lysaker PH, Kukla M, Belanger E, et al. Individual psychotherapy and changes in self-experience in schizophrenia: a qualitative comparison of patients in metacognitively focused and supportive psychotherapy. *Psychiatry* 2015; 78: 305-16.
 71. de Jong S, Donkersgoed RJM, Aleman A, et al. Practical implications of metacognitive oriented psychotherapy in psychosis: findings from a pilot study. *J Nerv Ment Dis* 2016; 204: 713-6.
 72. Bargenquast R, Schweitzer RD. Enhancing sense of recovery and self-reflectivity in people with schizophrenia: a pilot study of metacognitive narrative psychotherapy. *Psychol Psychother* 2014; 87: 338-56.
 73. de Jong S, van Donkersgoed RJM, Timmerman ME, et al. Metacognitive reflection and insight therapy (MERIT) for patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2018; 49: 303-13.
 74. Vohs JL, Leonhardt BL, James AV, et al. Metacognitive reflection and insight therapy for early psychosis: a preliminary study of a novel integrative psychotherapy. *Schizophr Res* 2018; 195: 428-33.
 75. Salvatore G, Procacci M, Popolo R, et al. Adapted metacognitive interpersonal therapy for improving adherence to inter-subjective contexts in a person with schizophrenia. *Clin Case Stud* 2009; 8: 473-88.
 76. Louise S, Fitzpatrick M, Strauss C, Rossell SL, Thomas N. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr Res* 2018; 192: 57-63.
 77. Cramer H, Lauche R, Haller H, Langhorst J, Dobos G. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Glob Adv Health Med* 2016; 5: 30-43.
 78. Kuijpers HJ, van der Heijden FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Meditation-induced psychosis. *Psychopathology* 2007; 40: 461-4.
 79. Khoury B, Lecomte T, Gaudiano BA, Paquin K. Mindfulness interventions for psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013; 150: 176-84.
 80. Johnson DP, Penn DL, Fredrickson BL. A pilot study of loving-kindness meditation for the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 129: 137-40.
 81. Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, et al. A randomised controlled trial of acceptance-based cognitive behavioural therapy for command hallucinations in psychotic disorders. *Behav Res Ther* 2012; 50: 110-21.
 82. Gaudiano BA, Herbert JD. Acute treatment of inpatients with psychotic symptom using Acceptance and Commitment Therapy: pilot results. *Behav Res Ther* 2006; 44: 415-37.