Het effect van fysieke inspanning of *mind-body*therapie op angststoornissen: systematische literatuurstudie

LENSSEN Karolien, Katholieke Universiteit Leuven

TANS Céline, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: VAN NULAND Marc, Professor Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, onderzoeker Katholieke Universiteit Leuven, huisarts Maaseik

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 2020]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Het effect van fysieke inspanning of *mind-body* therapie op angststoornissen: een systematische literatuurstudie

Lenssen Karolien, huisarts in opleiding Katholieke Universiteit Leuven

Tans Céline, huisarts in opleiding Katholieke Universiteit Leuven

Van Nuland Marc, Professor Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, onderzoeker Katholieke Universiteit Leuven, huisarts Maaseik

Woord vooraf

De auteurs van deze thesis, Lenssen Karolien en Tans Céline, zijn beiden tweedejaars huisarts in opleiding aan de Katholieke Universiteit Leuven. Deze thesis kadert binnen de eindexamens van bovengenoemde opleiding.

Gezien onze gedeelde interesse in de sportgeneeskunde, wilden we aanvankelijk één systematische literatuurstudie uitvoeren naar het onderzoek van fysieke activiteit op angststoornissen. Vanuit het Interuniversitair Centrum voor Huisartsgeneeskunde (ICHO), konden we echter niet één gezamenlijk onderzoek uitvoeren. Om tegemoet te komen aan deze voorwaarden en tevens in overeenstemming met onze promotor, voerden we twee afzonderlijke systematische literatuuronderzoeken uit en voegden deze samen tot één thesis. Karolien Lenssen onderzocht het effect van fysieke activiteit op angststoornissen, Céline Tans onderzocht dit van *mind-body*therapie.

Deze scriptie omvat dus twee gescheiden literatuuronderzoeken, die we samenvoegden tot deze finale masterproef: het effect van fysieke inspanning óf *mind-body*therapie op angststoornissen.

De inleiding, methodiek, algemene discussie en conclusie werden gezamenlijk geschreven. De abstracts, resultaten en discussies werden per systematische literatuurstudie apart behandeld, zie ook **tabel 1**.

Een woord van dank gaat uit naar onze promotor, Dr. Marc Van Nuland, wiens kennis en ervaring ten zeerste hebben bijgedragen aan het schrijven van deze thesis.

Gebruikte afkortingen

Afkorting	*Betekenis*
Verschillende angststoornissen	
ADNOS	*Anxiety disorder not otherwise specified,* ongespecificeerde angststoornis
AG	*Agoraphobia,* agorafobie
GAD	*Generalized anxiety disorder,* veralgemeende angststoornis
PD	*Panic disorder*, paniekstoornis
SAD	*Social anxiety disorder, s*ociale angststoornis
Soorten inspanning	
AET	*Aerobic exercise training,* aerobe training
EX	*Exercise training*
RET	*Resistance exercise training,* weerstandstraining
Soorten *mind-body*therapie	
MAGT	*Mindfulness- and acceptance-based group therapy,* mindfulness- en acceptatiegerichte therapie in groep
MBCT	*Mindfulness-based cognitive therapy,* aandachtsgerichte cognitieve therapie
MBSR	*Mindfulness-based stress reduction,* mindfulness-gebaseerde stressreductie
MTG	*Mindfulness treatment group,* mindfulness behandelingsgroep
Soorten controlegroep	
GCBT	*Cognitive Behavorial Group Therapy, cognitieve gedragstherapie in groep*
ED	*Educational sessions,* educatieve sessies
WL	*Waitlist,* wachtlijst controlegroep
Algemeen	
RCT	*Randomized Controlled Trial*

Abstract fysieke inspanning

Achtergrond– Deze systematische literatuurzoektocht onderzoekt het therapeutisch effect van fysieke inspanning op angsten bij patiënten met angststoornissen. Er zijn reeds veel verschillende studies die het effect van fysieke inspanning op het mentale welzijn hebben aangetoond, echter het effect op angststoornissen is minder uitgebreid beschreven.

Methode– Systematische review van *randomised controlled trials* waarin in totaal 282 patiënten met bevestigde angststoornissen opgenomen werden. Volgende drie databases werden doorzocht naar relevante artikels: Medline, Cochrane en Embase. De kwaliteit van de studies werd beoordeeld op basis van de PEDro score. *Effect sizes* worden weergegeven als *cohen's d,* gebaseerd op de gemiddelde verschillen en standaardafwijkingen.

Resultaten– Slechts twee van de zes geïncludeerde studies kunnen een statistisch significant verschil aantonen tussen fysieke inspanning en de controlegroep. De andere studies beschrijven wel telkens niet-significante effecten in het voordeel van de interventie, de groottes van deze effecten zijn erg verschillend.

Conclusie– Hoewel deze studie geen sluitend bewijs kan leveren voor het effect van fysieke activiteit in de behandeling van angststoornissen, besluiten we toch dat beweging positieve effecten blijkt te hebben op de angsten en levenskwaliteit van patiënten met angststoornissen. De standaardbehandeling bestaande uit medicamenteuze therapie en/of cognitieve gedragstherapie blijft essentieel.

Abstract *mind-body*therapie

Achtergrond–Tot op heden bestaat de standaardbehandeling voor angststoornissen uit educatie, voorlichting, farmacotherapie en/of cognitieve gedragstherapie. De laatste jaren wint *mind-body*therapie aan populariteit bij de behandeling van angststoornissen. Het doel van deze studie is het effect van *mind-body*therapie op angststoornissen te onderzoeken.
Methode– Systematische literatuurstudie van *randomised controlled trials* waarin patiënten met bevestigde angststoornissen geïncludeerd werden. In Medline, Cochrane en Embase werd gezocht naar relevante gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT). De kwaliteit van de studies werd beoordeeld op basis van de PEDro score. *Effect sizes* werden berekend aan de hand van gestandaardiseerde verschillen (*cohen's d*).

Resultaten– De meerderheid van de geïncludeerde RCT's toont aan dat deze *mind-body*interventies zorgen voor een significant positief effect op angstsymptomen, depressieve klachten, slaapstoornissen en levenskwaliteit wanneer deze vergeleken worden met een placebo, medicatie, discussieforum of educatie. Maar wanneer *mind-body*therapie vergeleken wordt met cognitieve gedragstherapie in groep (GCBT), dan is er ofwel geen significant verschil tussen beide, ofwel is er een significant beter effect ten voordele van GCBT in de behandeling van angststoornissen.

Conclusie– Deze studie toont aan dat *mind-body*therapie, in het bijzonder onder de vorm van *mindfulness-and acceptance- based interventions*, een positief effect heeft als behandeling bij angststoornissen. Er is een meerwaarde aangetoond op verschillende parameters waaronder angstsymptomen, depressieve klachten en levenskwaliteit. Toch blijft cognitieve gedragstherapie essentieel aangezien deze een gelijkwaardig of zelfs beter resultaat aantoont dan *mind-body*therapie. Daar het toepassen van deze therapie bij angststoornissen nog in zijn kinderschoenen staat, zijn er meer gerandomiseerde controlestudies van goede kwaliteit nodig.

Inhoudstafel

HET EFFECT VAN FYSIEKE INSPANNING OF *MIND-BODY* THERAPIE OP ANGSTSTOORNISSEN: EEN SYSTEMATISCHE LITERATUURSTUDIE **3**

WOORD VOORAF **4**

GEBRUIKTE AFKORTINGEN **5**

ABSTRACT FYSIEKE INSPANNING **6**

ABSTRACT *MIND-BODY*THERAPIE **7**

INHOUDSTAFEL **8**

INLEIDING **9**

METHODE **12**

RESULTATEN ONDERZOEKSVRAAG 1: FYSIEKE INSPANNING **15**

RESULTATEN ONDERZOEKSVRAAG 2: *MIND-BODY*THERAPIE **21**

DISCUSSIE **25**

CONCLUSIE EN IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK **30**

REFERENTIES **31**

BIJLAGEN **34**

Inleiding

Volgens de *World Health Organization* (WHO) bedroeg in 2017 de wereldwijde prevalentie van angststoornissen 3,6% en zijn angststoornissen de zesde grootste oorzaak van een (niet-fatale) verminderde gezondheid (1). Angststoornissen zijn, zoals geformuleerd door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), verschillende stoornissen met abnormale angst, waarbij de angst aanleiding geeft tot aanhoudend subjectief lijden of tot een belemmering van sociaal functioneren. Dit leidt tot een verminderde levenskwaliteit bij patiënten die lijden aan angststoornissen (2).

Volgens Intego, bijgevolg dus binnen de Vlaamse huisartsenpraktijken, bedroeg de prevalentie van patiënten met angstklachten in 2015 13,8 per 1000 patiënten, waarvan ongeveer dubbel zoveel bij vrouwen (3). De incidentie bedroeg toen 2 per 1000 patiënten. We veronderstellen dat dit cijfer in de algemene bevolking nog hoger ligt, omdat niet elke patiënt met angstklachten zich zal melden bij de huisarts (2).

De oorzaak van angststoornissen is meestal multifactorieel en complex. Interacties van zowel genetische, persoonlijkheids- als omgevingsfactoren spelen een rol. Epidemiologische studies hebben bovendien aangetoond dat er een verhoogd risico op talrijke fysieke en psychische comorbiditeiten bestaat (4-6). Angstklachten en -stoornissen gaan vaak gepaard met depressieve klachten. Beide vertonen gelijkaardige kenmerken zoals maladaptieve persoonlijkheid, het vermijden van emoties en een beperkte emotieregulatie (7). De combinatie van beide stoornissen leidt zelfs tot een ernstiger verloop, zoals een hoger risico op chroniciteit, meer recidief en slechtere kwaliteit van leven (2).

De huidige standaardbehandeling van angststoornissen bestaat uit voorlichting, farmacotherapie en/of cognitieve gedragstherapie (CBT) (2, 8). Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonerge tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn de eerste keuze in geval van farmacotherapie (9). De voorkeur gaat uit naar SSRI's omwille van het gunstigere bijwerkingenprofiel. Toch kunnen ook de SSRI's gepaard gaan met heel wat ongemakken: gastro-intestinaal, hoofdpijn, seksuele dysfunctie, slapeloosheid, duizeligheid, sedatie, extrapiramidale verschijnselen… Ook minder voorkomende, maar ernstige nevenwerkingen komen voor: toename van suïcide ideaties, hartritmestoornissen, serotoninesyndroom, bloedingen, verlenging QT-interval. Hieruit volgt dat niet elke patiënt farmacotherapeutische behandeling wil of kan continueren (10).

Cognitieve gedragstherapie (CBT) levert zeer goede resultaten op bij angststoornissen, maar het effect is niet bij iedereen even gunstig, wat kan resulteren in chronische of recidiverende angst. Vernoemde redenen voor het falen van CBT zijn de kostprijs, de lange wachttijden of het moeilijk vinden van een goede therapeut (11, 12). Bovendien treedt het effect vaak pas op na enkele sessies en houden veel patiënten het zo lang niet vol (11, 13, 14)**.**
Een heel aantal patiënten bereikt geen remissie onder deze standaardtherapie, exacte cijfers verschillen hierover maar variëren tussen 30 en 40% (15, 16). De afgelopen jaren is er dan ook steeds meer onderzoek naar andere, eventueel aanvullende, behandelingen voor angststoornissen. Zo is er veel interesse naar het effect van *mind-body*therapie en fysieke activiteit in de behandeling van angststoornissen.

Beweging heeft een krachtige impact op het mentaal welzijn, dit wordt al lange tijd aangenomen (17). Sporten geeft mensen een goed gevoel. Toch bewegen mensen met mentale stoornissen over het algemeen minder dan de bevolking zonder angststoornissen (6, 13). Een cross-sectionele studie uit 2015 van Helgadóttir *et al*. toonde in een populatie van 165 personen met milde tot matige depressieve- en/of angststoornissen aan, dat deze een zeer sedentaire levensstijl hebben en ze niet de hoeveelheid fysieke activiteit, aangeraden door het WHO, behalen (18). Het is reeds meermaals aangetoond dat bewegen een positief effect heeft op depressieve klachten en depressieve stoornissen (19). Verschillende studies, reviews en meta-analyses bewezen het effect van fysieke inspanning op angstklachten, maar konden dit effect niet aantonen voor bewezen angststoornissen (16, 19, 20). Voornamelijk het positieve effect op *anxiety sensitivity* (AS) is veel beschreven, zowel bij gezonde personen als bij patiënten met angstklachten en -stoornissen (21-24). AS is het geloof dat de symptomen van angsten negatieve gevolgen kunnen hebben op fysiek, fysiologisch of sociaal vlak, of met andere woorden de angst voor angst. Personen met een verhoogde AS interpreteren de klachten die gepaard gaan met angsten, zoals zweten of een verhoogde hartslag, verkeerd en zien dit als een voorbode van bijvoorbeeld ernstige ziekte ('ik heb een hartaanval'), controleverlies of sociale vernedering. Deze verhoogde AS speelt vermoedelijk een belangrijke rol in het ontstaan en onderhouden van angststoornissen (25). Er zijn verschillende hypothesen ter verklaring van de angstreducerende effecten, maar het is niet duidelijk via welke mechanismen dit exact zou verlopen (8). Zo kan beweging gezien worden als een vorm van *exposure-therapy:* de patiënt wordt blootgesteld aan de lichamelijke sensaties die hij ook gewaar wordt tijdens angstaanvallen, zoals verhoogde hartslag, verhoogd ademhalingsritme, zweten… Door de blootstelling aan deze gewaarwordingen tijdens sporten, leert de patiënt zulke klachten beter in te schatten en hebben ze bijgevolg minder angst voor deze belevingen (13, 26, 27). Sporten zou ook een afleiding kunnen zijn voor het piekergedrag (28). Vervolgens worden ook een verhoogde *self-efficacy* beschreven, dit is het vertrouwen in de eigen bekwaamheid om een uitdaging of een taak goed te volbrengen, en verscheidene neurobiologische effecten (8, 29-33).

Minder bestudeerd is dit effect echter op bevestigde angststoornissen. Broocks *et al* zijn één van de eersten die dit onderzochten. Zij toonden in hun RCT in 1998 reeds een positief effect aan van fysieke activiteit bij patiënten die lijden aan paniekstoornis (PD) en besloten bovendien dat dit effect groter was dan dit van placebo (34). Ook op depressieve stoornissen is het effect al meermaals bewezen (8). Bewegen zou een zeer efficiënte interventie kunnen zijn: het is goedkoop, heeft weinig nevenwerkingen en heeft bijkomend een positieve invloed op een aantal fysieke comorbiditeiten die met angststoornissen gepaard gaan, zoals een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit (29, 30). De huidige richtlijnen omtrent de behandeling van angststoornissen raden geen specifieke bewegingsinterventies aan, wel adviseren ze steeds om voldoende in beweging te blijven, zoals in de algemene aanbevelingen voor een gezonde levensstijl van het WHO (30, 35). Buiten de verhoogde cardiorespiratoire fitheid die hieruit voortvloeit, genieten deze mensen ook van een lagere algemene mortaliteit gerelateerd aan een veelheid aan aandoeningen (hart- en vaatlijden, type 2 diabetes, metabool syndroom, kanker en depressie) en hebben ze een lager risico op heup- of wervelfracturen (35).

*Mind-body*therapie wint de laatste jaren aan populariteit bij de behandeling van angststoornissen. Voorgaande studies hebben reeds aangetoond dat deze therapie een positief effect heeft op allerlei chronische gezondheidsaandoeningen waaronder angst en depressie. *Mind-body* wordt beschreven

als een fysieke activiteit die focust op de interacties tussen geest, hersenen, lichaam en gedrag. Het *National Center for Complementary and Integrative Health* categoriseert onder *mind-body*therapie de volgende praktijken: meditatie (inclusief mindfulness), acupunctuur, massage, bewegingstherapie, relaxatie (ademhalingsoefeningen, *guided imagery*, progressieve spierrelaxatie), *tai ji*, yoga en hypnotherapie (36). Deze therapie is een interessante optie in de behandeling van mentale aandoeningen omwille van de lage kost, goede toegankelijkheid en is minder stigmatiserend dan psychotherapie (36).

Mindfulness- and acceptance-based interventies (MABIs) worden meer en meer bestudeerd als mogelijke behandeling voor angststoornissen en andere mentale aandoeningen. Herbert *et al*. delen MABIs op in 2 categorieën (37). De eerste categorie betreft mindfulnessgebaseerde programma's, zoals *mindfulness-based stress reduction* (MBSR) en *mindfulness-based* cognitieve therapie (MBCT). Deze zijn gebaseerd op mindfulness via 3 vormen van meditatie: *bodyscan*, zitmeditatie en Hatha yoga. MBCT is gebaseerd op MBSR en wordt gecombineerd met elementen uit CBT.
De tweede categorie betreft gedragsanalytische therapie, zoals *Mindfulness and acceptance-based group therapy* (MAGT) en acceptance and commitment therapy (ACT). Deze houdt zich bezig met het ontwikkelen van een houding om psychologische gebeurtenissen te accepteren zonder hun frequentie te veranderen (37).

Verschillende mechanismen zijn aangetoond waarop *mindbody*therapie angstsymptomen kan verbeteren .Ten eerste kan de meditatietraining ervoor zorgen dat fysieke klachten en negatieve gedachten eerder ervaren worden als voorbijgaande gebeurtenissen. Ten tweede wordt meditatie voorgesteld als een vorm van geleidelijke blootstellingstherapie waarbij langdurige blootstelling aan angstaanjagende gedachten en beelden kan leiden tot gewenning. De voordelen van mindfulness beginnen ook op neurobiologisch niveau duidelijker te worden: toename van de dikte van de cortex en het vrijzetten van neurotransmitters. (30).

Voorafgaand hebben verschillende reviews en meta-analyses het positieve effect van MABIs op depressie en angstklachten aangetoond. Deze studies includeren echter geen patiënten met bevestigde angststoornissen (38, 39). Vøllestad *et al* beschreven in een meta-analyse van 19 studies het effect van MABIs op angststoornissen. Zij bewezen, met grote effectgroottes, dat MABIs de symptomen van angst, depressieve klachten en de levenskwaliteit verbeteren (de *between-group hedge's g* voor angstsymptomen was 0,83 en deze voor depressieve klachten 0,72) (7).

Gezien de onduidelijkheden omtrent deze additieve behandelingen en er nog geen voorgaande review is die beide behandelingen beschrijft, ging onze interesse ernaar uit om de literatuur omtrent de effecten van enerzijds fysieke activiteit en anderzijds *mind-body*therapie op angststoornissen op een systematische manier te evalueren.

Methode

Deze systematische review werd opgesteld volgens de criteria van *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Onderzoeksvragen

Wij voerden twee systematische zoekstrategieën uit. De onderzoeksvragen werden opgesteld aan de hand van vooraf opgestelde PICO's (zie **tabel 2**). De primaire uitkomstmaat is het (langdurig) effect van de interventie in vergelijking met de controle op de score op angstschalen bij patiënten met gediagnosticeerde angststoornissen. Als secundaire uitkomstwaarden onderzochten we ook het effect op patiënttevredenheid, op de levenskwaliteit en depressieve symptomen. In het onderzoek naar fysieke activiteit namen we ook het effect op de fysieke fitheid op.

Zoekstrategie

De systematische elektronische zoekstrategie werd uitgevoerd in volgende databanken: *Medline database* via *Pubmed*, *Cochrane library* en *Embase*.

Voor de eerste onderzoeksvraag naar het effect van fysieke activiteit werden zowel *Medline* als *Cochrane* doorzocht met behulp van volgende *Mesh* termen: *Anxiety disorders (MeSH) AND Exercise (MeSH)*. Op *Embase* werd gezocht volgens de zoektermen '*Anxiety disorders'* en '*Exercise'* binnen titel, abstract en/of kernwoorden.

Voor de tweede onderzoeksvraag naar het effect van *mind-body*therapie, werden de volgende *Mesh* termen in *Medline* en *Cochrane* ingegeven: *Anxiety disorders (MeSH)* AND (*breathing exercises (MeSH)* OR *meditation (MeSH)* OR *Tai Ji (MeSH)* OR *Yoga (MeSH)* OR *mindfulness (MeSH))*. Op *Embase* werden dezelfde termen als relevante zoekopdracht gebruikt.

De gevonden artikels werden geïmporteerd in een *Endnote-database.*

Selectie studies

Volgend op het verwijderen van de duplicaten, werden alle resterende artikels eerst gescreend op basis van titel en abstract. Hieruit resulteerden de mogelijks relevante artikels waarvan de volledige teksten beoordeeld werden op basis van de in- en exclusiecriteria. Dit gebeurde door twee onafhankelijke reviewers waarna eventuele discrepanties werden overlegd. Uiteindelijk heeft dit geleid tot de finale artikels, die zullen opgenomen worden in onze systematische literatuurstudie.

Inclusie- en exclusiecriteria

De selectie van artikels gebeurde op basis van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria.

We includeerden enkel Nederlands- of Engelstalige *randomized controlled trials*, gepubliceerd tussen 01/01/2005 en 31/12/2019. Tot de angststoornissen behoren volgens de *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders-V* (DSM-V): paniekstoornis, agorafobie, specifieke fobie, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis, separatieangststoornis, selectief mutisme, middelen-geïnduceerde angststoornis, angststoornis door een andere medische aandoening en ongespecificeerde angststoornis. Obsessieve-compulsieve stoornis, posttraumatische stressstoornis en hypochondrie worden volgens de DSM-V niet langer onder de angststoornissen geclassificeerd en worden bijgevolg ook niet in deze review geanalyseerd. 'Angststoornis door een andere medische aandoening' wordt ook niet in deze studie besproken, gezien patiënten met een primaire somatische aandoening geëxcludeerd werden uit onze literatuurzoektocht (cfr infra). We includeerden enkel volwassenen

met als primaire aandoening een gediagnosticeerde angststoornis zoals hierboven omschreven. Bovendien moet de ernst van de angststoornis voor en na de interventie geobjectiveerd worden aan de hand van angstschalen. In het geval van de onderzoeksvraag naar *mind-body*therapie werden enkel ademhalingsoefeningen, mediatie, *Tai Ji*, yoga of mindfulness als interventie aanvaard. De controlegroep bestaat telkens uit een populatie met enkel standaardbehandeling, geen behandeling of wachtlijst.

Studies waarin de populatie gespecificeerd wordt op basis van leeftijd (bijvoorbeeld enkel pediatrische of geriatrische patiënten) of geslacht (bijvoorbeeld enkel vrouwen) werden uitgesloten. Bijkomend excludeerden we studies waarin de populatie lijdt aan een onderliggende somatische aandoening (bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, kanker…). Hieruit volgt dat de angststoornis 'door een andere medische aandoening' niet besproken wordt in deze systematische literatuurstudie. Ook studies waarin de bestudeerde patiënten lijden aan een primaire psychiatrische diagnose anders dan angststoornis (bv. hoofddiagnose depressie) werden niet opgenomen in deze studie.

Data-extractie

De volgende data werden geëxtraheerd: auteur en jaar van publicatie; RCT; type angststoornis en diagnostische criteria; aantal geïncludeerde deelnemers; populatiekenmerken (leeftijd, geslacht, evt. gelijktijdige behandeling, ernst van de angststoornis); omschrijving van interventie; omschrijving van controlegroep (enkel standaardbehandeling, geen behandeling of wachtlijst); primaire uitkomstwaarden namelijk de angstschalen voor pre- en postinterventionele beoordeling; secundaire uitkomstwaarden die binnen onze onderzoeksvraag passen; langetermijnuitkomstwaarden; effectgroottes; resultaten van de studie.

Deze data werden geëxtraheerd door de eerste auteur en vervolgens onafhankelijk hiervan door de andere auteur geverifieerd.

Kwaliteitsbeoordeling van het onderzoek

Het risico op bias wordt beoordeeld door de eerste auteur van de desbetreffende onderzoeksvraag en geverifieerd door de andere onderzoeker aan de hand van de PEDro schaal (Physiotherapy Evidence Database). Dit kwalitatief correct instrument wordt gebruikt om het risico op bias te kwantificeren (40). Deze schaal omvat 11 criteria, die telkens aanwezig (één punt) of afwezig (nul punten) zijn. Deze criteria zijn: (1) duidelijke beschrijving van de in- en exclusiecriteria (telt echter niet mee in de totaalscore); (2) willekeurige verdeling van de patiënten in de groepen; (3) geblindeerde verdeling; (4) vergelijkbare groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren; (5) geblindeerde deelnemers; (6) geblindeerde behandelaars; (7) geblindeerde beoordelaars voor ten minste één primaire uitkomstmaat; (8) gemeten uitkomsten bij minstens 85% van de geïncludeerde patiënten; (9) *intention-to-treat* analyse of het volledig doorlopen van de studie door alle patiënten; (10) statistische vergelijking tussen de groepen voor minstens één uitkomstmaat; (11) zowel puntschattingen als spreidingsmaten van ten minste één primaire uitkomstmaat (41). Criteria 2 tot en met 9 geven informatie omtrent de interne validiteit van de studie, de aanwezigheid van criteria 10 en 11 garandeert dat de studie voldoende statistische informatie weergeeft om zo de resultaten correct te interpreteren (42). Uiteindelijk leidt dit tot een score op 10 punten. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit. Er is geen officiële consensus, maar een PEDro score van vijf of zes wordt beschouwd als een adequate kwaliteit van de studie (43).

Effectgrootte

Effectgroottes maken het mogelijk om de resultaten van verschillende RCT's onderling te vergelijken en eventueel een meta-analyse uit te voeren. Effectgroottes geven een maat weer aan de sterkte van het effect (dit is het verschil tussen de interventie en controle) op een gestandaardiseerde manier, dus in verhouding tot de spreiding van de resultaten. Zo geven ze informatie over de relevantie van het effect (44, 45). Dit verschilt van statistische significantie, dat enkel een antwoord geeft op de vraag: 'is het bekomen resultaat te wijten aan het toeval of is er een werkelijk verschil?'. Dit houdt geen rekening met de grootte van de steekproef of de grootte van het effect.

In deze review maken we gebruik van *Cohen's d* effectgroottes. Indien vermeld in het artikel, werden deze geëxtraheerd uit de artikels. Bij het ontbreken of het gebruik van een andere methode, werd aan de hand van de gemiddelde scores en standaardafwijkingen de C*ohen's d* berekend.

Cohen zelf suggereerde dat een effectgrootte van maximum 0,2 een klein effect betreft; 0,5 een matig effect en vanaf 0,8 een groot effect (45).

Resultaten onderzoeksvraag 1: fysieke inspanning

Selectie van de studies

Figuur 1 toont het PRISMA stroomdiagram voor de selectie van de studies. Na het screenen van abstracts, bleven nog 22 artikels over. Deze volledige teksten werden doorgenomen en gescreend op de in- en exclusiecriteria. Finaal resulteerde dit in zes artikels: Herring *et al* (2011), Herring *et al* (2012), Merom *et al (2008)*, Hovland *et al (2013)*, Wedekind *et al (2010)*, Jazaieri *et al (2012)* (12, 13, 46-49).

Voor een overzicht van de geëxtraheerde data uit deze artikels, zie **tabel 6.**

Karakteristieken van de studies

In totaal namen over deze zes studies 282 deelnemers deel. Het aantal deelnemers per studie varieert van 30 tot 85. De steekproef van Herring *et al* bestond uit enkel vrouwen, hoewel dit niet als inclusiecriterium aangegeven wordt. De andere studies omvatten zowel mannelijke als vrouwelijke deelnemers, echter steeds een merendeel aan vrouwen.

De geïncludeerde angststoornissen verschillen ook. Meestal wordt er beperkt tot één angststoornis: Herring *et al* includeren enkel gegeneraliseerde angststoornis (GAD), Hovland *et al* en Wedekind *et al* enkel paniekstoornis (PD) met of zonder agorafobie (AG), Jazaieri *et al* enkel SAD (12, 46-49). Merom *et al* includeren daarentegen zowel PD, GAD en sociale angststoornis (SAD) (13).

Verder is er ook variabiliteit betreffende de interventies. Deze omvatten aerobe training (AET), weerstandstraining (RET) of gecombineerde interventies in de vorm van sport en spel. Deze komen ook niet overeen in intensiteit of duur van training. De controles verschillen bovendien ook over de verschillende studies: wachtlijst, educatie, GCBT, relaxatie of placebo pil.

Enkel de studie van Jazaieri *et al* bestudeert het effect van AET als monotherapie, alle andere studies onderzoeken dit effect bovenop de standaardbehandeling.

De duur van de studies is ook variërend en verschilt van 6 tot 12 weken. Slechts één studie bestudeert het effect op lange termijn: na 6 en 12 maanden (48).

Elke studie maakt voornamelijk gebruik van zelf-gerapporteerde uitkomstmaten op de angstschalen. De primaire uitkomstmaten in de studie van Wedekind *et al* worden wel door één geblindeerde beoordelaar beoordeeld ($P\&A_{clinician\text{-}rated}$, CGI) (47).

Verschillende interventies

De meest voorkomende interventie is AET: in elke studie wordt AET als interventie opgelegd, hetzij alleen hetzij in combinatie met andere behandelingen. Herring *et al* daarentegen vergelijken twee verschillende trainingen: de deelnemers werden ingedeeld in ofwel AET ofwel RET en werden dan elk afzonderlijk vergeleken met de WL. Hovland *et al* onderzochten een gecombineerd trainingsschema bestaande uit wekelijks één sessie AET, één RET en één met afwisselende intensiteit (bv competitief spel).

Alle trainingen worden minstens gedeeltelijk begeleid door een trainer of therapeut. De deelnemers van de studie aan Jazaieri *et al* krijgen wekelijks één begeleide groepstraining en worden gevraagd om twee keer per week bijkomend individueel te trainen. Ook Wedekind *et al* vroegen de deelnemers om vier keer per week te sporten waarvan slechts één training begeleid werd door een trainer.

De duur, tijd, frequentie en intensiteit van de trainingen zijn erg uiteenlopend. Deelnemers aan het onderzoek van Herring *et al* sportten 2 keer per week, gedurende 6 weken, telkens 16 minuten per sessie (12, 49). De trainingen startten aan een matige intensiteit en deze werd dan wekelijks met 5% verhoogd. De RET groep kreeg een krachttraining van de benen, de AET groep moest fietsen. Deze twee trainingen werden wel op elkaar afgestemd wat betreft de tijd, de geleverde arbeid, de toename in intensiteit en de lichaamsregio in beweging (benen).
Het trainingsprogramma van Merom *et al* bestond uit een begeleid wandelprogramma van 10 weken voor SP en 8 weken voor PD of GAD (13). Het doel van het programma was om geleidelijk het aantal wandelingen op te drijven, dit zijn telkens 30 minuten durende stevige wandelingen (vergelijkbaar met een matig intensieve AET), tot uiteindelijk een gemiddelde van 150 minuten wandelen per week, of wekelijks 5 sessies.
Het programma van Hovland *et al* duurde 12 weken en bestond uit wekelijks drie trainingen: één AET, één RET en één wisselende intensiteit of competitief spel van telkens ongeveer 60 minuten (48).
Wedekind *et al* vroegen hun deelnemers om die keer per week 45 minuten te sporten in de buurt van hun huis (liefst in het park of het bos), aangevuld met één wekelijkse training onder begeleiding van een trainer in een lokale sportclub (47). Deze individuele trainingen mochten beginnen aan wandeltempo, maar moesten dan wel opgedreven worden tot een looptempo dat ze de hele training konden volhouden.
Jazaieri *et al* vroegen de deelnemers om gedurende 8 weken minstens twee keer per week een matig intensieve AET uit te voeren in een lokale sportclub, en één AET in groep onder begeleiding van een trainer (46).

De totale duur van de interventie verschilt aldus heel erg van een kort programma van 6 weken (Herring *et al*) of 8 weken (Jazaieri *et al*) tot langere programma's van 10 weken (Merom *et al*, Wedekind *et al*), of 12 weken (Hovland *et al)*.

Beweging als monotherapie of als *add-on*therapie?

Op één onderzoek na (46), onderzoeken alle studies het effect van beweging bovenop dit van medicatie en/of CBT. De studie van Herring *et al* liet patiënten toe om hun psychoactieve medicatie verder te zetten gedurende het onderzoek, zonder gelijktijdige psychotherapie (12, 49). Merom *et al* onderzocht het additieve effect van beweging op GCBT, hier wordt geen informatie gegeven over eventuele gelijktijdige farmacotherapeutische behandeling (13). Hovland *et al* onderzochten het effect van enkel fysieke activiteit in vergelijking met GCBT, maar lieten de psychotrope medicatie wel verderzetten (48). De huidige medicamenteuze therapie moest onveranderd blijven doorheen de hele studieduur, het gebruik ervan was gelijk in beide onderzoeksgroepen. Wedekind *et al* vergelijkt het additieve effect van AET op paroxetine (AET en paroxetine in vergelijking met relaxatie en paroxetine), maar ook het effect van AET alleen (AET en paroxetine in vergelijking met AET en placebo) (47). Hier werden ook geen deelnemers geïncludeerd die gelijktijdig psychotherapie ondergingen.

Hiertegenover staat de studie van Jazaieri *et al*, die wel enkel het effect van AET als monotherapie onderzocht: patiënten met psychoactieve medicatie of psychotherapie werden geëxcludeerd (46) .

Verschillende controlegroepen

Studies waarin de controlegroepen enige vorm van beweging ondergingen, hebben we in dit onderzoek niet opgenomen. De verschillende controlegroepen bestaan dus enkel uit GCBT, educatie, relaxatie, placebo of wachtlijst.

Herring *et al* onderzochten het effect van fysieke activiteit in vergelijking met een wachtlijst controlegroep, die dan na afloop van het onderzoek hetzelfde trainingsschema doorliep. Hovland *et al* en Merom *et al* vergeleken met wekelijkse GCBT sessies. Deze laatsten voegden hier nog driemaal een educatiesessie omtrent een gezonde voedingsstijl aan toe. De deelnemers bij Jazaieri *et al* kregen helemaal geen behandeling, ook niet uitgesteld. In de studie van Wedekind *et al* beoefent de niet-fysiek actieve groep dagelijks autogene training: een vorm van relaxatie die uit studies geen resultaten blijkt te boeken (47). Eén keer per week werd dit gedaan onder begeleiding van een therapeut. Deze autogene training wordt gecombineerd met placebo of met paroxetine.

Angstschalen

De uitkomstmaten worden geobjectiveerd aan de hand van allerlei angstschalen. Zie **tabel 3** voor een overzicht van de gebruikte angstschalen en de verwijzing naar de overeenkomstige artikels die ervan gebruik maken.

Resultaten van de interventie

Gegeneraliseerde angststoornis (GAD)

Twee verschillende studies, gepubliceerd door Herring *et al* in 2011 en 2012, worden uitgevoerd op dezelfde populatie van dertig deelnemers met GAD (12, 49). In beide studies worden de effecten van enerzijds AET en RET vergeleken met de controlegroep (WL) met telkens 10 deelnemers per groep.

De primaire uitkomstmaat in het onderzoek van 2011 is het effect op *de State-Trait Anxiety Inventory-Trait* (STAI-T) en de *Profile of Mood States-Tension* (POMS-Tension) na zes weken (12, 49). Er is een significante verbetering in POMS-T ten voordele van RET (d = 1,05). AET geeft een niet-significante verbetering op deze primaire uitkomstmaat (POMS-T d = 0,73). De resultaten op STAI-T verschillen niet significant ten opzichte van de WL, maar beide groepen verbeteren wel met ongeveer dezelfde effectgroottes (AET STAI-T d = 0,54; RET STAI-T d = 0,52).

De studie uit 2012 rapporteert als primaire uitkomstmaat de mate van piekeren, beoordeeld aan de hand van de zelf-gerapporteerde *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ) ((12, 49). Zij beschrijven na de interventie geen significant verschil voor AET of RET in vergelijking met WL, er is echter wel een daling van de symptomen met matige effectgroottes (p > 0,05, AET d = 0,45, RET d = 0,45). Wanneer men na de interventie RET en AET samen vergelijkt met WL, is er wel een significant interactie-effect ten voordele van de interventiegroep (p = 0,039). Deze studie onderzocht tevens of er een remissie optrad voor GAD, aan de hand van het *Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV* (ADIS-IV). Het *number needed to treat* (NNT) nodig voor remissie in de AET groep bedroeg 10, in de RET groep 3. Over het algemeen lijken de resultaten voor RET gunstiger te zijn dan voor AET, maar dit is mogelijks te verklaren door een verhoogde *rating of perceived exertion* die toegekend werd aan de RET (49).

Paniekstoornis (met of zonder agorafobie)

Wedekind *et al* verdeelden de deelnemers in vier groepen, enerzijds fysieke inspanning met placebo of met paroxetine (40mg per dag) en anderzijds relaxatie met placebo of met paroxetine aan dezelfde dosis (47). Ze rapporteren een significante verbetering op $P\&A_{clinician\ rated}$ in alle groepen ($p < 0,0001$), met grote tijdseffecten voor alle groepen (d = 1,87 tot d = 2,33). Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen deze vier groepen onderling (p = 0,07). Het gezamenlijk effect van de

paroxetine-behandelden is wel significant groter dan dit van placebo ($p < 0,05$). Zulk significant verschil tussen AET en relaxatie kon niet aangetoond worden. Er is een iets groter effect voor *AET + paroxetine* (d = 2,33) dan voor *relaxatie + paroxetine* (d = 2,00), dit is echter niet zo voor *AET + placebo* (d = 1,53) ten opzichte van *relaxatie + placebo* (d 1,87).
Ook op de CGI-schaal verbeteren alle deelnemers significant van pre- naar post-interventie ($p < 0,0001$) met grote effectgroottes. Er is een niet-significant voordeel van AET over placebo, aangetoond door het grotere effect van *AET + placebo* (d = 2,21) dan van *relaxatie + placebo* (d = 1,61) en van *AET + paroxetine* (d = 3,87) in vergelijking met *relaxatie + paroxetine* (d = 2,74). Ze beschrijven wel een significant verschil van paroxetine op placebo ($p<0,05$).
De BAI-score verbetert voor alle groepen van pre- naar post-interventie, met ook hier een significant verschil van paroxetine ten opzichte van placebo ($p<0,05$).
De score op de HAMA is voor alle deelnemers significant beter na afloop van het programma, maar hier zijn geen relevante verschillen tussen de groepen.
Samenvattend illustreren Wedekind *et al* wel een trend naar betere resultaten van fysieke inspanning dan placebo, maar medicamenteuze behandeling levert nog steeds de beste resultaten.

Hovland *et al* rapporteren een statistisch significant tijdseffect op alle primaire uitkomstmaten voor beide groepen op 12 maanden (48). Bij het vergelijken van de beide groepen, vinden ze een statistisch significant beter effect van GCBT op klachten van agorafobie, beoordeeld aan de hand van MI (*MI-alone* p = 0,023, d = 0,59; *MI-accompanied* p = 0,021, d = 0,41). Zulk significant groter effect van GCBT wordt ook gemeten op de sensaties die gepaard gaan met angstklachten gemeten met de BSQ (p = 0,10; d = 0,64). Een niet-significant verschil ($p>0,05$) ten voordele van de GCBT groep vinden we terug in de *Panic attack scales*, die zowel de *distress* als frequentie van paniekaanvallen inschatten (zelf beoordeeld d = 0,36 en d = 0,41; beoordeling therapeut d = 0,06 en 0,18), ACQ (d = 0,57), BAI (d = 0,30) en STAI-T (d = 0,15). Op STAI-S in tegendeel is de effectgrootte in het voordeel van AET (d = -0,14), maar is ook dit verschil niet significant ($p > 0,05$). Concluderend kunnen we zeggen dat, hoewel over het verloop van deze studie beide groepen wel een duidelijke verbetering rapporteren, dit effect groter is voor GCBT dan voor AET en dat GCBT op de meeste schalen ook statistisch significant beter scoort.

Sociale angststoornis

De primaire onderzoeksvraag van Jazaieri *et al* is of er een verschil bestaat tussen AET of MBSR (*mindfulness based stress reduction)* als alternatieve behandeling voor angststoornissen (46). Zij vergelijken echter ook beide groepen met een controlegroep, waarin deelnemers met SP geen behandeling kregen. Zij rapporteren een significant verschil ($p < 0,001$) ten voordele van de interventie op SIAS-S met een effectgrootte van $\eta^2_p = 0,25$ (omgerekend naar *cohen's d* is dit 0,64). Het verschil op de LSAS-SR is echter niet significant ($p > 0,07$) en betreft ook maar een kleine effectgrootte ten voordele van AET (η^2_p niet gegeven, berekende *cohen's d* van 0,16).

Gecombineerde angststoornissen

Merom *et al* includeerden deelnemers met verschillende angststoornissen (PD, GAD, SAD) (13). Patiënten werden verdeeld in groepen volgens de angststoornis en vervolgens werden deze toegekend aan de interventie- (*AET+GCBT*) of controlegroep (*ED+GCBT*). Volgens het *intention-to-treatprotocol* waren er na de interventie geen statistisch significante verschillen in de DASS-21 tussen de interventie-en controlegroep. Er was hier echter veel drop-out. Indien enkel de *completers* geanalyseerd worden (dus per-protocol analyse) én er bovendien gecorrigeerd wordt voor baseline

scores, type angststoornis en groep, is er wél een significant en groot effect in het voordeel van *AET+GCBT* (d = -1,36 voor angst op de DASS-21). Aansluitend toonden ze met behulp van een ANCOVA-analyse aan, dat het grootste voordeel van *AET+GCBT* voorkwam bij SAD (13).

Secundaire uitkomstmaten

Levenskwaliteit wordt slechts in één studie gemeten (Hovland *et al*) (48). Er was hier echter geen statistisch significant interactie-effect op lange termijn (12 maanden), wel een tendens naar betere resultaten voor AET met kleine effectgroottes (d = -0,17) (48).

De studie van Jazaieri *et al* onderzocht het effect op de patiënttevredenheid aan de hand van de *Satisfaction with life Scale (SWLS)*: er werd geen significant verschil aangetoond tussen de beide groepen (p > 0,17) en het betreft bovendien slechts een kleine effectgrootte ten voordele van AET (d = 0,06) (46).

Fysieke fitheid wordt in enkele studies gemeten (Hovland *et al,* Merom *et al,* Wedekind *et al),* telkens op verschillende wijze. Hovland *et al* bepalen dit aan de hand van de *6 minute walking test* (6MWT): hier scoort de interventiegroep significant beter dan de controlegroep na twaalf maanden (p < 0,039) (48). Merom *et al* scoren dit aan de hand van het wekelijkse totale aantal minuten fysieke activiteit en deelden de patiënten op basis hiervan in in drie niveaus: 'voldoende actief', 'matig actief' of 'inactief' (13). Zij toonden echter geen verschil aan in het totaal aantal minuten fysieke activiteit: in beide groepen nam de fysieke activiteit bij procentueel evenveel deelnemers met minstens 1 niveau toe. Ze toonden tevens wel aan dat deze deelnemers, die vooruitgang boekten in fysieke activiteit, een gemiddeld groter verschil bekomen in DASS-21 van pre- naar postinterventie (48). Wedekind *et al* beoordelen deze fitheid aan de hand van de *Cooper test*: in de AET groep bestaat hier een statistisch significante verbetering van baseline naar post-interventie (47).

Depressieve klachten worden in meerdere studies geëvalueerd, en hier wordt over het algemeen een positief effect vastgesteld ten voordele van de interventiegroep. Herring *et al* (2011) kunnen geen significant verschil aantonen van RET of AET in vergelijking met WL op BDI-II. Er is echter wel een verbetering, groter voor RET dan voor AET (RET d = 0,52; AET d = 0,04). Hovland *et al* tonen op dezelfde schaal ook een niet-significant verschil aan ten voordele van AET, met een kleine effectgrootte (p > 0,05; d = -0,10 op 12 maanden) (48). Jazaieri *et al* beschrijven ook het effect op BDI, opnieuw zonder significante verschillen tussen de twee groepen (p > 0,07) en een kleine effectgrootte ten voordele van AET (d = 0,22) (46). Merom *et al* hebben volgens de *intention-to-treat-analyse* ook geen significant verschil kunnen bewijzen op depressie, beoordeeld aan de hand van de DASS-21. Wanneer echter enkel de *completers* geanalyseerd worden, is er wel een statistisch significant verschil (p = 0,001) met een groot effect (d = 1,39) (13). Wedekind *et al* onderzochten depressieve klachten aan de hand van twee schalen, de eerder genoemde BDI en de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (47). Ook zij beschrijven voor de vier groepen een significante verbetering op BDI over de tijd met tevens een significant verschil tussen placebo en paroxetine, ten voordele van deze laatste (p < 0,0001). Ook de resultaten op MADRS verbeteren in alle groepen significant (p < 0,0001), zonder significante verschillen tussen de groepen maar wel een beter resultaat voor paroxetine dan placebo (p > 0,05). Er is dus door Wedekind *et al* geen superieur effect van AET op relaxatie aangetoond wat betreft depressieve klachten (47).

Hoewel niet gedefinieerd als een secundaire uitkomstmaat van deze literatuurstudie, toont het onderzoek van Herring *et al* uit 2011 een significant effect aan van RET op klachten van prikkelbaarheid (d > 1) bij deelnemers met GAD. Dit is toch belangrijk te vermelden, gezien een

verhoogde prikkelbaarheid geassocieerd is met het ontstaan van verschillende psychiatrische stoornissen (12).

Resultaten lange termijn

Slechts één studie onderzocht het effect op lange termijn (48). Hovland *et al* voerden een follow-up uit op zes en twaalf maanden: zoals reeds vermeld rapporteren zowel de interventie- als controlegroep hier een verbetering, maar is dit enkel significant in de GCBT groep (cfr supra).

Kwaliteit van de studies

Een overzicht van de PEDro scores voor elke studie is weergegeven in **tabel 4**. Gezien wij enkel RCT's includeerden, scoren alle studies één punt op 'willekeurige verdeling van de deelnemers'. Het blinderen van de deelnemers is in geen enkele studie van toepassing, patiënten nemen immers deel aan een fysieke activiteit en weten dus welke interventie ze ondergaan. Ook de therapeuten die de interventies begeleiden, zijn niet geblindeerd. Verder zijn de beoordelaars van de uitkomstmaten in geen enkele studie onwetend omtrent de groep waartoe de deelnemer ingedeeld is. Deze beoordelaars zijn clinici maar ook, gezien gebruik wordt gemaakt van zelf-gerapporteerde vragenlijsten, de deelnemers zelf. Dit kan aanleiding geven tot *reporting bias.*

In alle studies is er tevens een vertekening van de resultaten door *attention bias*: de interventie- en controlegroepen ondergaan niet dezelfde sociale interactietijd met hun begeleiders. Wedekind *et al* proberen dit wel te corrigeren door één blinde beoordelaar één schaal te laten beoordelen (47).

Resultaten onderzoeksvraag 2: *mind-body*therapie

Selectie van studies

Figuur 2 toont het PRISMA stroomdiagram voor de selectie van de studies.

Na beoordeling op titel en abstract niveau bleven 31 artikels over, deze werden op het volledig tekstniveau doorgenomen en gescreend op in- en exclusiecriteria. Deze overgebleven artikels werden door de twee onderzoekers nagekeken. Finaal resulteerde dit in het includeren van acht artikels: Boettcher *et al*, Goldin *et al*, Hoge *et al*, Kocovski *et al*, Koszycki *et al*, Lee *et al*, Vøllestad *et al* en Wong *et al* (50-57).

Voor een overzicht van de nuttige data uit deze artikels, zie **tabel 7.**

Karakteristieken van de studies

Voor het onderzoek naar het effect van *mind-body*therapie als aanvullende behandeling bij angststoornissen werden acht studies geïncludeerd, allen RCT's. In totaal namen over deze acht studies 782 deelnemers deel. Het aantal deelnemers per studie varieert van 46 (55) tot 182 (56) personen.

De bestudeerde angststoornissen verschillen in de studies. Zowel GAD, SAD, PD en ADNOS werden geanalyseerd, GAD kwam het meest voor in de studies. Enkele studies bestudeerden een mix van angststoornissen.

Hoewel er werd gezocht op verscheidene *mind-body*therapieën, zijn alle geïncludeerde studies vooral gebaseerd op mindfulness en acceptatiegebaseerde interventies. Volgende interventies werden geanalyseerd in de studies: mindfulness via internet (50), *mindfulness-based stress reduction* (MBSR)(51, 52, 54, 57) meditatiegebaseerde stressmanagementprogramma verschillend van MBSR (55), *mindfulness-based cognitive therapy* (MBCT) (56) of *mindfulness and acceptance-based group therapy* (53). De interventies verliepen voornamelijk in groep, behalve in de studie van Boettcher *et al* (50) waar de mindfulnesssessies individueel via internet verliepen. De interventies vertonen gelijkenissen in duur en frequentie van de therapie. De deelnemers worden blootgesteld aan een behandelingsduur van 8 of 12 weken. In 5 studies werden de deelnemers postinterventie opgevolgd , de follow-up is variërend van 3 maand tot 1 jaar (50, 51, 53, 56, 57).

De controlegroep varieerde tussen GCBT (54), gewoonlijke behandeling (56), educatie (52, 55), online discussieforum (50) of wachtlijst (51, 53, 57).

Op vlak van resultaten waren we voornamelijk geïnteresseerd in het effect op angstsymptomen, depressieve klachten en levenskwaliteit. Om de angstsymptomen te beoordelen werd gebruik gemaakt van volgende meetinstrumenten: BAI, LSAS, HAM-A, CGI, SPIN, SPS, STAI, SCL-90-R angstsubschaal en PSWQ. De beoordeling van depressieve klachten gebeurde via BDI-II, HAM-D, SCL-90-R depressiesubschaal en CES-D. Voor de levenskwaliteit werden volgende schalen gebruikt: QOLI, PSQI en VLQ. Slaapstoornissen werden beoordeeld met behulp van de volgende schalen: ISI, PSQI en BIS. In zeven studies wordt het toegelaten dat de deelnemers hun farmacotherapie verderzetten tijdens de interventie (50, 52-56), er is geen studie met deelnemers die gelijktijdig psychotherapie volgen.

Studieresultaten

De studieresultaten zijn in categorieën verdeeld volgens de toegepaste interventie.

Mindfulness-based stress reduction (MBSR)

Er werden 4 RCT's geanalyseerd die het effect van MBSR op angststoornissen beschrijven. Het MBSR-programma focust op de reductie van stress via mindfulness skills zoals yoga, *bodyscan* en zittende meditatie (51, 52, 54, 57).

De studie van Goldin *et al*. (51) vergelijkt 12 weken GCBT versus MBSR versus wachtlijst voor 108 personen met SAD. Vergeleken met de wachtlijst, wordt er een significante verbetering van de angstsymptomen aangetoond voor zowel GCBT ($p<0,001$; $d=1,56$) als voor MBSR ($p<0,001$; $d=1,43$), beide grote en vergelijkbare effectgroottes. Er is geen significant verschil tussen GCBT en MBSR ($p=0,18$), er is dus een vergelijkbaar effect van deze interventies op angst. Ook één jaar na de behandeling zijn er geen significante verschillen aangetoond tussen GCBT en MBSR ($p=0,11$).

Ook een tweede studie vergelijkt GCBT met MBSR als behandeling voor SAD: Koszycki *et al*. (54) beschrijft het effect van 8 weken MBSR vergeleken met 12 weken GCBT. Er werd aangetoond dat GCBT leidt tot een significant beter effect dan MBSR op volgende angstschalen: LSAS subschaal vermijding (LSAS-A) ($p=0,009$; $d=0,84$), CGI-S ($p=0,005$; $d=0,81$), SPS ($p=0,006$; $d=0,68$). Bijkomend was er ook een grotere respons ($p=0,04$; 66,7% versus 38,5%) en remissie ($p=0,76$; 29,6% versus 7,7%) ten voordele van GCBT vergeleken met MBSR. Beide interventies hebben wel een vergelijkbaar effect op LSAS subschaal angst (LSAS-F) ($p=0,09$; $d=0,61$), afname van depressie ($p=0,85$; $d=0,01$) en toename van de levenskwaliteit ($p=0,87$; $d=0,01$).

De RCT van Hoge *et al*. (52) betreft 8 weken MBSR vergeleken met een stressmanagement educatiegroep als behandeling voor GAD. De studie telt 89 deelnemers. Zowel MBSR als de educatiegroep tonen een significante verbetering aan van de angstsymptomen en slaapkwaliteit met de tijd (*before-after*). Voor angst gemeten via HAM-A is er geen significant verschil tussen beide groepen ($p=0,244$; $d=6,77$). Angst gemeten via BAI ($p=0,041$; $d=3,20$), CGI-S ($p=0,037$; $d=0,36$) en de slaapkwaliteit ($p=0,035$; $d=0,58$) tonen wel een significant verschil ten voordele van MBSR. (Dit zou kunnen verklaard worden omdat de HAM-A zwaar weegt op somatische symptomen, maar niet gevoelig is voor de verandering in psychologische symptomen.) In deze studie werd ook gebruik gemaakt van de *Trier Social Stress Test* (TSST), bestaande uit spreken in publiek en een wiskundetaak uitgevoerd met zicht op beoordelaars en een videocamera. Via deze stresstest blijkt dat er ook een verbetering is van angst, gemeten via STAI ($p=0,040$; d niet te berekenen), voor MBSR vergeleken met de educatiegroep.

Vøllestad *et al*. (57) vergelijken in hun studie 8 weken MBSR met een wachtlijst controlegroep voor patiënten met heterogene angststoornissen. Vergeleken met de controlegroep, is er voor MBSR significant meer verbetering op de angstsymptomen en bezorgdheid met een kleine tot matige effectgrootte: BAI ($p<0,05$; $d=0,32$), STAI-S ($p<0,01$; $d=0,76$), STAI-T ($p<0,001$; $d=0,71$), PSWQ ($p<0,001$; $d=0,55$). Bijkomend is er significant meer verbetering voor MBSR vergeleken met de controlegroep op vlak van depressieve klachten ($p<0,01$; $d=0,58$) en multidimensionale klachten ($p<0,01$; $d=0,57$). Er is geen significant verschil tussen beide voor het effect op slaapverstoring. Er zijn geen significante verschillen tussen postinterventie en na 6 maanden follow-up, de behandelingswinst blijft behouden bij 6 maanden follow-up.

Meditatie-gebaseerd stressmanagementprogramma anders dan MBSR

Een studie, namelijk deze van Lee *et al.* (55), omvat 46 deelnemers met GAD of PD en beschrijft het effect van een meditatie-gebaseerd stressmanagementprogramma (meditatie in deze studie niet dezelfde als bij MBSR) vergeleken met een educatieprogramma. Meditatie-gebaseerd stressmanagement toont een significante verbetering op alle angstschalen in vergelijking met het educatieprogramma, allen met grote effectgroottes: HAM-A ($p<0,05$; $d=2,17$), STAI-1($p<0,05$; $d=1,63$), STAI-2 ($p<0,05$; $d=1,28$), SCL-90-R angst subschaal ($p<0,05$; $d=0,97$). De uitkomst voor de depressieschalen is niet éénduidig. De meditatie-gebaseerde stressmanagementgroep toont een significante verbetering op HAM-D scores ($p=0,01$; $d=0,97$). Er is echter geen significant verschil tussen beide groepen voor BDI ($p>0,05$) en SCL-90-R depressie subschaal ($p>0,05$).

Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)

In de studie van Wong *et al.*(56) worden 182 deelnemers met GAD *at random* verdeeld over MBCT, CBT-gebaseerde psycho-educatie en gewoonlijke behandeling. MBCT of aandachtsgerichte cognitieve therapie combineert meditatietechnieken met cognitieve gedragstherapie. Zowel MBCT versus de controlegroep als psycho-educatie versus de controlegroep tonen een significante afname van angst (gemeten via BAI) ten voordele van MBCT en psycho-educatie postinterventie en op 3 maanden follow-up. Op vlak van bezorgdheid (PSWQ) is er enkel na 3 maanden follow-up een verbetering voor psycho-educatie vergeleken met de gewoonlijke behandeling. Postinterventie en na 3 maanden follow-up zijn er significant minder depressieve klachten (CES-D) voor psycho-educatie vergeleken met de gewoonlijke behandeling. Er wordt geen verbetering beschreven voor MBCT vergeleken met gewoonlijke behandeling voor bezorgdheid en depressieve klachten. Er is geen significant verschil in effect tussen MBCT en psycho-educatie voor alle uitkomsten.

Mindfulness and acceptance-based group therapy (MAGT)

Kocovski *et al* (53) vergelijkt de impact van enerzijds MAGT en anderzijds GCBT t.o.v. de controlegroep, de studie telt 137 deelnemers met sociale angststoornissen. MAGT en GCBT tonen beide een significante verbetering van angst, depressie en levenskwaliteit over het verloop van de behandeling, maar dit geldt niet voor de controlegroep (*before-after*). Zowel MAGT als GCBT vertonen, vergeleken met de controlegroep, een significant groter effect op alle angstschalen (SPIN: MAGT vs. WL: $p=0,01$ en $d=1,80$; GCBT vs. WL: $p=0,00$ en $d=1,42$), depressie en levenskwaliteit. Voor geen enkele uitkomstmaat is er een significant verschil tussen GCBT en MAGT. Beide groepen behielden hun winst op 3 maanden follow-up, zonder significante verdere verbeteringen.

Mindfulness via internet

De studie van Boettcher *et al.* (50) analyseert het effect van 8 weken mindfulness aangeboden via internet vergeleken met een online discussieforum in de behandeling van volgende angststoornissen: SAD, GAD, PD en ASNOS. De mindfulness behandelingsgroep (MTG) via internet houdt in dat er geen face-to-face contact is met andere patiënten of met een clinicus. Het programma bevat 8 modules bestaande uit audiobestanden met mindfulnessoefeningen (zittende meditatie, mindful bewegen, bodyscan, ademhalingsoefeningen) en psycho-educatie. De studie toont een significante verbetering van angstsymptomen (via BAI), depressie (via BDI-II) en slapeloosheid (via ISI) voor beide groepen met de tijd *(before-after)*. Deelnemers van internet-gebaseerde MTG hebben na de interventie een significant grotere verbetering van angstsymptomen ($p=0,002$; $d=0,99$), depressie ($p<0,001$; $d=0,84$),

slapeloosheid (p=0,016; d=0,36) en levenskwaliteit (p=0,009; d=0,37) vergeleken met de controlegroep. De follow-up periode van 6 maanden is enkel gebaseerd op MTG via internet, de uitkomsten blijven stabiel, er is enkel een significante toename van depressieve klachten in deze periode. De deelnemers van MTG via internet waren tevreden over deze behandeling (gemiddeld 3,7/5) de controlegroep was in mindere mate tevreden over het online discussieforum (gemiddeld 3/5). Tot slot bekijken we eventuele verschillen tussen de diagnostische groepen (PD, GAD, SAD of ADNOS) op de resultaten. Als we de verschillende angststoornissen afzonderlijk bekijken, vertonen deze geen verschil in de verandering van angst (*Diagnostic group x time* ; p=0,596) en heeft het type van de angststoornis geen invloed op het behandelingseffect (*Diagnostic group x time x treatment condition* ; p=0,337). Dus de deelnemers van PD, GAD, SAD en ADNOS vertonen vergelijkbare percentages van angstreductie.

Kwaliteit van de studies

Een overzicht van de PEDro scores voor elke studie is weergegeven in **tabel 5**. De PEDro score varieert tussen 5/10 en 7/10. Algemeen is de kwaliteit van de studies dus aanvaardbaar/matig tot goed. Gezien wij enkel RCT's includeerden, scoren alle studies één punt op 'willekeurige verdeling van de deelnemers'. Het blinderen van de deelnemers is in geen enkele studie van toepassing, net zo min als de therapeuten die deze interventie begeleiden of die de controlegroep begeleiden. Als deelnemers weten in welke groep ze ingedeeld zijn, kan dit ook tot bias leiden (*reporting* bias), zeker wanneer gebruik gemaakt wordt van self-report questionnaires ter beoordeling van de uitkomstmaten. Verder zijn de beoordelaars van de uitkomstmaten in enkele studies geblindeerd. Gezien het gebruik van zelf-gerapporteerde vragenlijsten in de studies is het belangrijk dat er rekening gehouden wordt met een eventuele *response bias*. Tevens belangrijk om te vermelden is dat wanneer er gebruikt wordt gemaakt van een wachtlijst als controlegroep, de controlegroep in deze studies niet wordt gecontroleerd op aandachts- en verwachtingseffecten.

Discussie

Gezien er soms meer nodig is dan CBT en farmacotherapie voor een optimale behandeling van angststoornissen, ging onze interesse uit naar het therapeutisch effect van enerzijds fysieke activiteit en anderzijds *mind-body*therapie in de behandeling van angststoornissen.

Fysieke inspanning

Over het algemeen volgt uit deze systematische literatuurstudie dat er wel een positief effect is voor fysieke activiteit, maar dat de standaardtherapieën (CBT en farmacotherapie) toch significant beter scoren. Dit werd in 1998 ook reeds bewezen door Broocks *et al* (26). Zij voerden een RCT uit van 46 patiënten die leden aan PD (met of zonder AG). Patiënten werden verdeeld tussen AET, clomipramine of placebo. In vergelijking met placebo scoren zowel AET als clomipramine significant beter. Wanneer deze twee onderling worden vergeleken, blijkt medicatie een sneller en sterker effect te hebben.

Alle opgenomen studies tonen een positief tijdseffect voor de fysiek actieve interventiegroep, dit wil zeggen dat ze een verbetering aantonen in de uitkomstmaten van pre- naar post-interventie, maar slechts twee studies tonen ook een statistisch significant superieur effect van de interventie: Herring *et al* (2012) en Jazaieri *et al* (46, 49). Jazaieri *et al* beschrijven een statistisch significant effect met een matige effectgrootte op de sociale angsten geobjectiveerd aan de hand van SIAS-S ($p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,25$ of $d = 0,64$) (46). Herring *et al* beschrijven geen significant verschil op PSWQ wanneer AET of RET afzonderlijk ten opzichte van WL worden vergeleken, wel een daling van de klachten (46, 49). Wanneer AET en RET samen worden geanalyseerd in vergelijking met diezelfde WL, wordt dit effect wel statistisch significant. Bijkomend rapporteren Herring *et al* in hun studie van 2011 ook één significant resultaat van enkel RET op enkel de POMS-*tension* (met een grote effectgrootte $d = 1,05$), bovenop de niet-significante verbetering voor AET of RET, met matige effectgroottes, voor STAI-T in vergelijking met de controles (12). Deze studies van Herring *et al* zijn echter slechts van korte duur (6 weken) en zonder follow-up. Het is wel opvallend dat deze voornoemde studies (Herring *et al,* Jazaieri *et al*) de enige zijn die een inactieve controlegroep opzetten (wachtlijst of geen behandeling). De deelnemers in de controlegroepen van de andere studies ondergaan toch steeds een vorm van actieve behandeling, onder begeleiding van een therapeut. Dit kan een verklaring zijn voor het ontbreken van relevante verschillen tussen interventie en controle (type 2 fout: we kunnen geen verschil aantonen, terwijl dit er in de werkelijkheid misschien wel is). De controle-behandeling kan mogelijks ook een effect hebben waardoor dit van de interventiegroep onderschat wordt. Hovland *et al* rapporteren veel verbetering op zowel primaire als secundaire uitkomstmaten, met matige effectgroottes, echter nergens statistisch significant beter dan GCBT (48). Zulke verbetering zonder significantie zien we ook terug in de studie van Merom *et al*, wederom enkel op korte termijn (13). Merom *et al* vergeleek AET en GCBT met GCBT en educatieve sessies, die blijkbaar ook een goed effect teweegbrachten, gezien ook hier de controlegroep een significante verbetering van de klachten rapporteert. Wedekind *et al* beschrijven in alle groepen een significant tijdseffect ($p < 0,0001$, grote effectgroottes $d > 1$), maar geen statistisch significante verschillen tussen AET en relaxatie, behalve voor CGI (47). Op deze schaal scoort *AET+paroxetine* significant beter dan *relaxatie+placebo* ($p < 0,05$), maar hier interfereert het effect van paroxetine. Wedekind *et al* onderzocht de interventie ten opzichte van relaxatiesessies in de vorm van autogene training. Deze autogene training werd vooraf beschouwd als een niet-effectieve behandeling voor angststoornissen,

maar gezien ook de controlegroep een opvallend grote verbetering in angstklachten rapporteert, is deze hypothese toch te herzien (47). Mogelijks zijn er eventuele andere (ongekende) factoren die in deze controlegroep aan dit effect bijdragen (47).

Er is nog veel onduidelijkheid wat betreft het geschikte trainingsprogramma om voordelen te bekomen van beweging op angststoornissen. Voorgaande studies hebben hier reeds hypotheses rond opgesteld. Zo gaven Petrozello *et al* aan dat er minstens 12 weken nodig zijn om een effect te bekomen op de angstige persoonlijkheidskenmerken van de patiënt (48). Broocks *et al* voorspelden in 1998 dat een programma minstens 10 weken zou moeten duren voordat het zijn effect bereikt (26). De resultaten uit deze literatuurstudie leveren hierover niet veel bijkomende informatie. De trainingsschema's zijn erg verschillend en de enige twee studies die significante resultaten beschrijven, komen niet overeen in duur van het programma (Jazaieri *et al* 12 weken, Herring *et al* 6 weken).

Er is bovendien nog geen consensus over de doeltreffende intensiteit van de trainingen, zoals we ook merken in de geïncludeerde studies. Een RCT uit 2018, waarin 77 deelnemers gedurende zeven weken ofwel lage intensiteit (30% VO2max) ofwel hoge intensiteit (70%VO2max) AET uitvoerden, beschreef een significante verbetering op de meeste angstschalen voor beide groepen, maar significant beter voor hoge intensiteit AET (14). Dit effect verdween echter na zes maanden.
Onze literatuurstudie beschrijft veel verschillende intensiteiten, met ook heterogeniteit in de resultaten, wat het moeilijk maakt om hieromtrent een besluit te vormen.

De optimale vorm van training is ook niet volledig duidelijk. Herring *et al* besluiten een beter effect van RET ten opzichte van AET, maar hier ervaarden de deelnemers RET intensiever dan AET, ook al waren de gemiddelde hartritmes over beide trainingen gelijk. Dit kan een rol spelen in het voordeel van RET over AET in deze studie (49). Een RCT, opgezet door LeBouthillier *et al* in 2017 besloot ook dat RET beter scoorde dan AET, maar hier werd RET door de deelnemers leuker ervaren dan AET (58). Deze subjectieve bevindingen zouden kunnen bijdragen aan de betere scores die hieruit volgen. Er is tot nog toe geen statistisch aangetoond bewijs dat RET beter of slechter zou zijn dan AET.

Tot slot draagt de heterogeniteit aan angststoornissen ook bij aan het twijfelachtig effect. Er zijn erg veel verschillende angststoornissen, wat het moeilijk maakt om een algemene conclusie te trekken. De significante effecten in deze literatuurstudie zijn verdeeld over verschillende angststoornissen. Merom *et al* besloten dat de grootste effecten terug te vinden waren onder de patiënten met SAD (13). De methodiek van deze studie is van minder goede kwaliteit, zo was er een grote drop-out en kon deze conclusie enkel beschreven worden onder de weinige *completers*. Verder kan dit verschil ook te verklaren zijn door de sociale interactie met anderen die groter was in de interventiegroep dan in de controlegroep (13). Bovendien is ook het aantal contacten voor SAD hoger dan voor de andere angststoornissen.

We kunnen besluiten dat, hoewel deze narratieve systematische literatuurstudie geen sluitend bewijs kan leveren voor een positief effect van fysieke activiteit op angststoornissen, er toch veel voordelen zijn van fysieke activiteit ten opzichte van placebo. Buiten de vernoemde (niet-significante) effecten op angstschalen, zijn er ook vele fysieke voordelen op de comorbiditeiten van

angststoornissen. Wat betreft de behandeling van angststoornissen op zich, blijft echter de standaardbehandeling bestaande uit medicatie en CBT het meest doeltreffend.

Mind-body

In deze literatuurstudie beschrijven we, via acht geïncludeerde RCT's (50-57), het effect van *mind-body*therapie op angststoornissen. Voornamelijk wordt in de studies het effect van *Mindfulness- and acceptance-based interventions* (MABIs) geanalyseerd, deze term is overkoepelend voor o.a. MBSR, MBCT en MAGT.

Het primaire doel van elke studie was om het effect van de interventie op angstschalen te beoordelen. In de meerderheid van de studies tonen mindfulness-gebaseerde interventies een significant positief effect op angstsymptomen en comorbide klachten vergeleken met de controlegroep. Echter, wanneer deze interventies vergeleken worden met GCBT of educatieprogramma's zijn er uiteenlopende resultaten.
In drie studies wordt het effect van *Mindfulness- and acceptance-based interventions* (MABIs) en cognitieve gedragstherapie in groep (GCBT) op angststoornissen vergeleken (51, 53, 54). Enerzijds ligt de focus van MABIs op het veranderen van het bewustzijn en van de houding tegenover de negatieve beleving. Anderzijds ligt de focus van CBT op het veranderen van de inhoud van onrealistische cognitieve gebeurtenissen (37). De studie van Goldin *et al.* (51) toont aan dat zowel GCBT als MBSR, vergeleken met de WL, een vergelijkbare afname van de sociale angstsymptomen aantonen met grote effectgroottes, zowel na de behandeling als na 1 jaar follow-up. Deze resultaten komen overeen met de studie van Kocovski *et al.* (53) die ook een gelijkaardige impact van GCBT versus MAGT aantonen op sociale angst en secundaire resultaten. Tegenstrijdig zijn dan echter de vaststellingen van Koszycki *et al*. (54) die aantonen dat GCBT een groter effect heeft op de angstklachten, vergeleken met MBSR. Voor depressieve klachten en levenskwaliteit was er echter geen significant verschil tussen beide groepen. Wel dient bij deze laatste studie vermeld te worden dat er een verschil is in duur van de therapie: MBSR 8 weken versus GCBT 12 weken.

Zes van de acht studies bestuderen ook het effect van *mind-body*interventie op depressieve klachten die gelijktijdig kunnen voorkomen bij angststoornissen. Boettcher *et al.* (50) stellen vast dat MTG via internet een grotere afname van depressieve klachten vertoont, vergeleken met een onlinediscussieforum. Hetzelfde geldt voor de studie van Vøllestad *et al.* (57) waar MBSR vergeleken wordt met de controlegroep. De RCT van Koszycki *et al.* (54) toont geen significant verschil tussen MBSR en GCBT op deze klachten. De studie van Lee *et al.* (55) toont aan dat een stressmanagementprogramma gebaseerd op meditatie een significant grotere verbetering oplevert op HAM-D, hoewel er geen significant verschil is tussen beide groepen voor BDI en SCL-90-R. Dit suggereert dat subjectief beoordeelde depressieve symptomen geen verbetering vertoonden, dit in tegenstelling tot de gunstige objectieve beoordeling van de beoordelaar.
In de meerderheid van de studies wordt ook een positief effect aangetoond op de levenskwaliteit en slaapkwaliteit levens-en slaapkwaliteit.

Een interessante en vernieuwende vorm van behandeling voor angststoornissen is de Internet-gebaseerde *mind-body*therapie. Een voorafgaande meta-analyse van 2018 van Sevilla-Llewellyn-Jones *et al* (59) analyseert het effect van internet-gebaseerde mindfulness interventies bij patiënten met mentale stoornissen. Er is een effect van internet-gebaseerde mindfulness, voornamelijk op angst. We vergelijken twee RCT's met een gelijkaardige opzet. De studie van Boettcher *et al*. (50)

toont aan dat de internet-gebaseerde mindfulnesstherapie, vergeleken met een controlegroep, een goed alternatief is voor de behandeling van SAD, GAD, PD en ADNOS. Er zijn grote effectgroottes aangetoond voor angstsymptomen (BAI: d=0,99) en depressieve klachten (BDI: d=0,84). In de studie van Vøllestad *et al.* (57) wordt het effect van face-to-face MBSR vergeleken met een controlegroep, deze resultaten (BAI: d=0,32; BDI: d=0,56) zijn gelijkaardig aan de studie van Boettcher *et al*. (50). Samenvattend stellen we vast dat er voor face-to-face MBSR en mindfulness via internet een gelijkaardige verbetering is op angstsymptomen en depressieve klachten.

We concluderen dat de meerderheid van de geïncludeerde RCT's aantoont dat deze *mind-body*interventies zorgen voor een significant positief effect op angstsymptomen, depressieve klachten, slaapstoornissen en op de levenskwaliteit wanneer deze vergeleken wordt met een placebo, medicatie, discussieforum of educatie. Toch blijft cognitieve gedragstherapie belangrijk aangezien deze een gelijkwaardig of zelfs beter resultaat aantoont dan *mind-body*therapie.

Fysieke inspanning versus *mind-body*

Een uitgebreide systematische literatuurstudie naar het verschil in therapeutisch effect tussen *mind-body*therapie en fysieke activiteit op angststoornissen valt buiten het bestek van deze thesis.
Uitgaande van onze literatuurstudie, zouden we echter wel kunnen besluiten dat *mind-body*therapie een beter en groter effect heeft dan dit van fysieke activiteit. Er zijn meer significante effecten en de effectgroottes zijn ook van grotere orde dan die van fysieke activiteit. Tijdens de zoektocht naar relevante artikels die aan onze onderzoeksvraag voldeden, botsten we echter wel op enkele interessante artikels die deze twee interventies vergelijken, maar ons vermoeden toch niet volledig bevestigen. Jazaieri *et al* (2012) onderzochten het effect van MBSR in vergelijking van AET voor sociale angststoornissen (46). Zij besloten dat beide behandelingen een reductie van de klachten teweegbrengen, zowel post interventie als na drie maanden, zonder significant verschil tussen beide. Een vervolgstudie van Jazaieri *et al* in 2016 rapporteert dat MBSR beter blijkt voor patiënten met een minder ernstige vorm van angststoornissen en dat patiënten die aan ernstigere angstklachten lijden meer baat hebben bij AET (60).
Twee RCT's van Goldin *et al* (2012 en 2013), waarin dezelfde 65 deelnemers geïncludeerd werden en verdeeld tussen MBSR of AET, tonen wel een superieur effect aan van MBSR op AET (15, 61).
Een exacte conclusie zouden we enkel kunnen trekken indien we ook hier een systematische literatuurstudie zouden uitvoeren met inclusie van RCT's waarin beide interventies met elkaar worden vergeleken.

Sterktes en zwaktes

Deze review werd opgesteld volgens de PRISMA richtlijnen. De literatuur werd volgens deze richtlijnen op een systematische manier gescreend, om zo het risico te verkleinen geschikte literatuur te missen. Er werd een duidelijke vraagstelling geformuleerd en de methodiek werd door twee onafhankelijke reviewers uitgevoerd en gecontroleerd, wat de kans op *observer bias* (onderzoekersbias) tot een minimum reduceert. Een andere grote sterkte van deze studie is dat ze enkel gebaseerd is op recente RCT's (geen enkele studie dateert van voor 2005), gepubliceerd in *peer reviewed* tijdschriften. De methodologische kwaliteit van de studies werd beoordeeld aan de hand van de PEDro criteria. De studies omtrent *mind-body*therapie scoren hierop bovendien een (matig) goede kwaliteit: de PEDro score varieert tussen 5 en 7.

Deze review heeft echter ook enkele beperkingen. Ten eerste includeerden we enkel Engelstalige studies. We excludeerden enkele studies in andere talen en missen hierdoor mogelijks belangrijke, methodologisch correcte artikels. Wij beperkten de geïncludeerde populatie verder tot de eerder vernoemde angststoornissen. Een nadeel van deze sterk beperkende inclusiecriteria, is dat hierdoor relevante zoekresultaten kunnen worden misgelopen. Tot op heden is namelijk veel meer onderzoek uitgevoerd naar het effect van deze interventies op angsten vergeleken met dit effect op angststoornissen. Rekening houdend met onze exclusiecriteria, werden we ook verplicht om kwalitatief goede studies te excluderen, wanneer deze bijkomend andere primaire morbiditeiten includeerden (bijvoorbeeld depressieve stoornissen).

Het doel van het onderzoek naar *mind-body*therapie was om een brede waaier aan deze interventies te bespreken. De zoektocht leverde echter enkel studies op gebaseerd op *mindfulness*. Veel onderzoeken bespreken het effect van *MABI's.* Deze zijn echter heel uiteenlopend met vaak combinaties aan *mind-body*interventies, bijvoorbeeld een combinatie van yoga en ademhalingsoefening. Het effect van *Tai ji*, yoga of ademhalingsoefeningen op zich kunnen hierdoor niet beoordeeld worden. Er moet vervolgens steeds rekening gehouden worden met een zekere factor publicatie bias: studies met minder goede resultaten worden vaak niet gepubliceerd.

Wat betreft de methodologie van deze review, zijn er ook enkele beperkingen. Zo zijn de deelnemers nooit volledig geblindeerd ten opzichte van de groep waarin zij zijn ingedeeld. Dit is steeds zo wanneer een actieve interventie ondernomen wordt en kan leiden tot *reporting bias*, zeker gezien vaak zelf-gerapporteerde vragenlijsten gebruikt worden ter beoordeling van uitkomstmaten. We merken bovendien een variatie in kwaliteit van de methodiek. De studies omtrent fysieke activiteit scoren over het algemeen iets minder goed (PEDro score tussen 4 en 7) dan deze betreffende *mind-body*therapie (PEDro score tussen 5 en 7). Een groot nadeel zijn de kleinere onderzoeksgroepen met veel drop-out en bijgevolg lagere statistische kracht. Verder is er ook een grote verscheidenheid op vlak van interventie en controle en een uiteenlopend arsenaal aan uitkomstmaten (veel verschillende angstschalen). Deze heterogeniteit heeft ertoe geleid dat de uitvoering van een meta-analyse niet ideaal geacht werd. Vervolgens verschillen ook de duur van de interventie en follow-up. Bovendien is de verhouding tussen mannen en vrouwen in de verschillende studies niet steeds overeenkomstig. Vaak is er een merendeel aan vrouwelijke deelnemers, wat echter wel de prevalentie in de algemene populatie weerspiegelt.

Verder worden de interventies vaak vergeleken met een actieve controlegroep (bijvoorbeeld educatieve sessies, GCBT…). De therapieën in deze actieve controlegroepen kunnen ook een positief effect op de uitkomstmaten, wat kan leiden tot een onderschatting van het effect van de interventie.

Conclusie en implicaties voor de praktijk

Hoewel het effect van fysieke inspanning aan de hand van deze narratieve review niet volledig bewezen is, blijft het toch aangeraden om patiënten met angststoornissen aan te moedigen tot fysieke activiteit omwille van de vele voordelen op zowel fysiek als psychisch vlak.
We tonen verder aan dat *mind-body*therapie, in het bijzonder in de vorm van *mindfulness-and acceptance- based interventions* (MABIs), een positief effect heeft als behandeling bij angststoornissen. Er is een meerwaarde aangetoond op verschillende parameters waaronder angstsymptomen, depressieve klachten en levenskwaliteit. Als huisarts kan dan ook *mind-body*behandeling besproken worden met de patiënt als alternatieve of aanvullende behandeling bovenop de standaardbehandeling van farmacotherapie en CBT.

Referenties

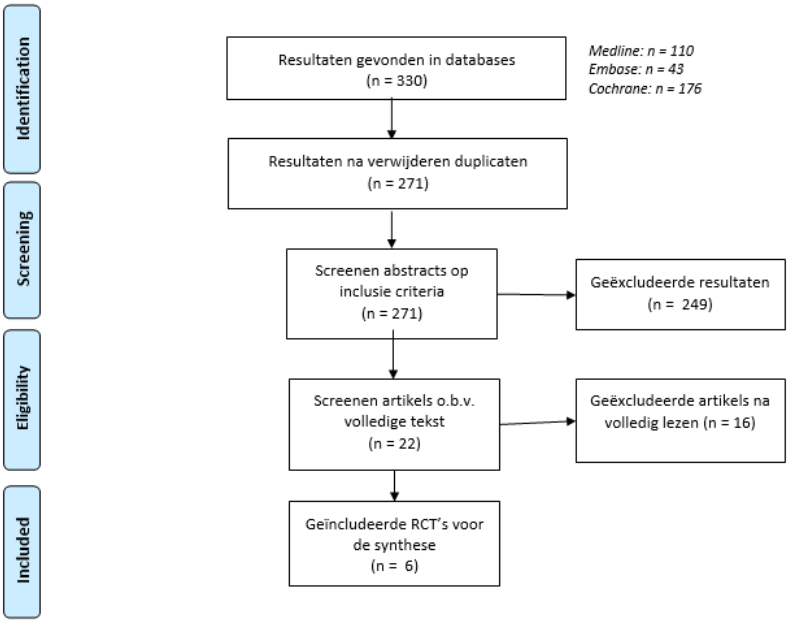
1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Genootschap NH. NHG-Standaard Angst 2013, partiële update 2019 [Derde (partiële) herziening:[Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/angst.
3. INTEGO-databank. Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde, KU Leuven.
4. M DEH, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry. 2011;10(1):52-77.
5. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. Deutsches Arzteblatt international. 2018;155(37):611-20.
6. Ma WF, Wu PL, Su CH, Yang TC. The Effects of an Exercise Program on Anxiety Levels and Metabolic Functions in Patients With Anxiety Disorders. Biological research for nursing. 2017;19(3):258-68.
7. Vøllestad 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(3):239-60.
8. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(8):63.
9. Kompas" F. Angststoornissen [12/04/2020]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/angststoornissen#extra-info.
10. (BCFI) BCvFI. Gent: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI); [01/05/2020]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/start.
11. Sundquist J, Lilja A, Palmer K, Memon AA, Wang X, Johansson LM, et al. Mindfulness group therapy in primary care patients with depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2015;206(2):128-35.
12. Herring MP, Jacob ML, Suveg C, O'Connor PJ. Effects of short-term exercise training on signs and symptoms of generalized anxiety disorder. Mental Health and Physical Activity. 2011;4(2):71-7.
13. Merom D, Phongsavan P, Wagner R, Chey T, Marnane C, Steel Z, et al. Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders-A pilot group randomized trial. Journal of Anxiety Disorders. 2008;22(6):959-68.
14. Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, et al. Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia. Journal of psychiatric research. 2018;101:34-41.
15. Goldin P, Ziv M, Jazaieri H, Hahn K, Gross JJ. MBSR vs aerobic exercise in social anxiety: fMRI of emotion regulation of negative self-beliefs. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013;8(1):65-72.
16. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. Psychiatry Research. 2017;249.
17. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. Journal of Neural Transmission. 2009;116(6):777-84.
18. Helgadottir B, Forsell Y, Ekblom O. Physical activity patterns of people affected by depressive and anxiety disorders as measured by accelerometers: a cross-sectional study. PLoS One. 2015;10(1):e0115894.
19. Bartley CA, Hay M, Bloch MH. Meta-analysis: aerobic exercise for the treatment of anxiety disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;45:34-9.
20. Aylett E, Small N, Bower P. Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice - a systematic review and meta-analysis. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):559.

21. Broman-Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, Webster MJ. Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity. Behav Res Ther. 2004;42(2):125-36.
22. Broman-Fulks JJ, Storey KM. Evaluation of a brief aerobic exercise intervention for high anxiety sensitivity. Anxiety, stress, and coping. 2008;21(2):117-28.
23. Smits J, Berry A, Rosenfield D, Powers M, Behar E, Otto M. Reducing anxiety sensitivity with exercise. Depression and anxiety. 2008;25:689-99.
24. Ströhle A, Feller C, Onken M, Godemann F, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic activity of aerobic exercise. Am J Psychiatry. 2005;162(12):2376-8.
25. LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: A randomized controlled trial. J Anxiety Disord. 2017;52:43-52.
26. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. American journal of psychiatry. 1998;155(5):603-9.
27. Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. World journal of biological psychiatry. 2010;11(7):904-13.
28. DeBoer LB, Powers MB, Utschig AC, Otto MW, Smits JA. Exploring exercise as an avenue for the treatment of anxiety disorders. Expert Rev Neurother. 2012;12(8):1011-22.
29. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. Br J Sports Med. 2014;48(3):187-96.
30. Sarris J, Moylan S, Camfield DA, Pase MP, Mischoulon D, Berk M, et al. Complementary medicine, exercise, meditation, diet, and lifestyle modification for anxiety disorders: a review of current evidence. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:809653.
31. Asmundson GJG, Fetzner MG, Deboer LB, Powers MB, Otto MW, Smits JAJ. Let's get physical: A contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. Depression and Anxiety. 2013;30(4):362-73.
32. Broman-Fulks JJ, Storey KM. Evaluation of a brief aerobic exercise intervention for high anxiety sensitivity. Anxiety Stress Coping. 2008;21(2):117-28.
33. Hovland A, Johansen H, Sjobo T, Vollestad J, Nordhus IH, Pallesen S, et al. A Feasibility study on Combining Internet-Based Cognitive Behaviour Therapy with Physical Exercise as Treatment for Panic Disorder--Treatment Protocol and Preliminary Results. Cogn Behav Ther. 2015;44(4):275-87.
34. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry. 1998;155(5):603-9.
35. Organization WH. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: Physical Activity and Adults [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/.
36. Burnett-Zeigler I, Schuette S, Victorson D, Wisner KL. Mind-Body Approaches to Treating Mental Health Symptoms Among Disadvantaged Populations: A Comprehensive Review. Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY). 2016;22(2):115-24.
37. Norton AR, Abbott MJ, Norberg MM, Hunt C. A systematic review of mindfulness and acceptance-based treatments for social anxiety disorder. J Clin Psychol. 2015;71(4):283-301.
38. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. J Consult Clin Psychol. 2010;78(2):169-83.
39. Powers MB, Zum Vorde Sive Vording MB, Emmelkamp PM. Acceptance and commitment therapy: a meta-analytic review. Psychother Psychosom. 2009;78(2):73-80.
40. Moseley AM, Rahman P, Wells GA, Zadro JR, Sherrington C, Toupin-April K, et al. Agreement between the Cochrane risk of bias tool and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale: A meta-epidemiological study of randomized controlled trials of physical therapy interventions. PLoS One. 2019;14(9):e0222770.
41. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. Australian Journal of Physiotherapy. 2009;55(2):129-33.

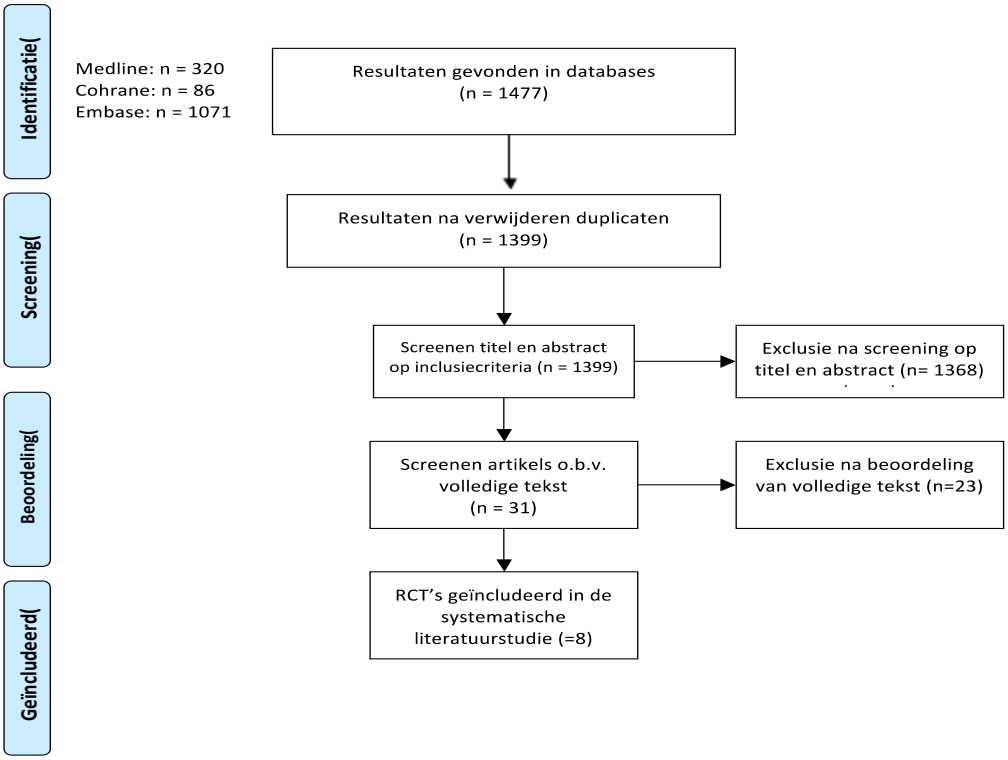
42. PEDro Physiotherapie Evidence Database: Institute for Musculoskeletal Health; 2020 [Available from: https://www.pedro.org.au/.
43. Armijo-Olivo S, da Costa BR, Cummings GG, Ha C, Fuentes J, Saltaji H, et al. PEDro or Cochrane to Assess the Quality of Clinical Trials? A Meta-Epidemiological Study. PloS one. 2015;10(7):e0132634-e.
44. Effect maten. Amsterdam UMC; 2014.
45. : University of Oxford; 2019 [Available from: https://www.spi.ox.ac.uk/what-is-an-effect-size.
46. Jazaieri H, Goldin PR, Werner K, Ziv M, Gross JJ. A randomized trial of MBSR versus aerobic exercise for social anxiety disorder. Journal of clinical psychology. 2012;68(7):715-31.
47. Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. World J Biol Psychiatry. 2010;11(7):904-13.
48. Hovland A, Nordhus IH, Sjøbø T, Gjestad BA, Birknes B, Martinsen EW, et al. Comparing physical exercise in groups to group cognitive behaviour therapy for the treatment of panic disorder in a randomized controlled trial. Behavioural and cognitive psychotherapy. 2013;41(4):408-32.
49. Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. Psychother Psychosom. 2012;81(1):21-8.
50. Boettcher J, Aström V, Påhlsson D, Schenström O, Andersson G, Carlbring P. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. Behav Ther. 2014;45(2):241-53.
51. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol. 2016;84(5):427-37.
52. Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, et al. Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. J Clin Psychiatry. 2013;74(8):786-92.
53. Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL, Ho MH, Antony MM. Mindfulness and acceptance-based group therapy and traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: Mechanisms of change. Behav Res Ther. 2015;70:11-22.
54. Koszycki D, Benger M, Shlik J, Bradwejn J. Randomized trial of a meditation-based stress reduction program and cognitive behavior therapy in generalized social anxiety disorder. Behav Res Ther. 2007;45(10):2518-26.
55. Lee SH, Ahn SC, Lee YJ, Choi TK, Yook KH, Suh SY. Effectiveness of a meditation-based stress management program as an adjunct to pharmacotherapy in patients with anxiety disorder. J Psychosom Res. 2007;62(2):189-95.
56. Wong SY, Yip BH, Mak WW, Mercer S, Cheung EY, Ling CY, et al. Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2016;209(1):68-75.
57. Vøllestad J, Sivertsen B, Nielsen GH. Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: evaluation in a randomized controlled trial. Behav Res Ther. 2011;49(4):281-8.
58. LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: a randomized controlled trial. Journal of anxiety disorders. 2017;52:43-52.
59. Sevilla-Llewellyn-Jones J, Santesteban-Echarri O, Pryor I, McGorry P, Alvarez-Jimenez M. Web-Based Mindfulness Interventions for Mental Health Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Ment Health. 2018;5(3):e10278.
60. Jazaieri H, Lee IA, Goldin PR, Gross JJ. Pre-treatment social anxiety severity moderates the impact of mindfulness-based stress reduction and aerobic exercise. Psychology and psychotherapy. 2016;89(2):229-34.
61. Goldin P, Ziv M, Jazaieri H, Gross JJ. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction versus aerobic exercise: Effects on the self-referential brain network in social anxiety disorder. Frontiers in Human Neuroscience. 2012(NOVEMBER 2012).

Bijlagen

Figuur 1. *Stroomdiagram selectie studies (fysieke inspanning)*



Figuur 2. *Stroomdiagram studie selectie (mind-body therapie)*



Tabel 1. *Overzicht taakverdeling*

Gezamenlijk	Voorwoord Gebruikte afkortingen Inleiding algemeen Methode Discussie algemeen Conclusie	Tabel 1 (overzicht taakverdeling) Tabel 2 (PICO's) Tabel 3 (gebruikte schalen primaire en secundaire uitkomstmaten)
Lenssen Karolien	Abstract fysieke inspanning Inleiding deel beweging Resultaten beweging Discussie beweging	Figuur 1 (selectie studies fysieke inspanning) Tabel 4 (PEDro fysieke inspanning) Tabel 6 (data-extractie fysieke inspanning)
Tans Céline	Abstract *mind-body*therapie Inleiding deel *mind-body*therapie Resultaten *mind-body*therapie Discussie *mind-body*therapie	Figuur 2 (selectie studies *mind body*) Tabel 5 (PEDro *mind-body*) Tabel 7 (data-extractie *mind-body*)

Tabel 2. *PICO's*

PICO 1: mind-body therapie

Patiënt	Patiënt met angststoornis, geobjectiveerd op basis van angstschalen
Interventie	Deelnemers krijgen ***mind-body*therapie**
Controle	Deelnemers krijgen geen andere therapie dan de standaardbehandeling*
Outcome (uitkomstmaat)	- Primaire outcome: effect op objectieve angstschalen - Secundaire outcome: effect op depressieve klachten, levenskwaliteit en patiënttevredenheid

PICO 2: fysieke inspanning

Patiënt	Patiënt met angststoornis, geobjectiveerd op basis van angstschalen
Interventie	Deelnemers doen aan **fysieke inspanning** (exclusief yoga of stretchoefeningen)
Controle	Deelnemers krijgen geen andere therapie dan de standaardbehandeling*
Outcome (uitkomstmaat)	- Primaire outcome: effect op objectieve angstschalen - Secundaire outcome: effect op depressieve klachten, levenskwaliteit, patiënttevredenheid *en fysieke fitheid*

** De standaardbehandeling van angststoornissen bestaat uit voorlichting, farmacotherapie en/of cognitieve gedragstherapie (2)*

Tabel 3a. Primaire uitkomstmaten

			Fysieke inspanning						***Mind-body therapie***							
Angst-schaal	***Verklaring***	***Beoordelaar***	*Hovland et al 2013*	*Merom et al 2008*	*Wedekind et al 2010*	*Jazaieri et al 2014*	*Herring et al 2011*	*Hering et al 2012*	*Boettcher et al 2014*	*Goldin et al 2016*	*Hoge et al 2013*	*Kocovski et al 2013*	*Koszycki et al 2007*	*Lee et al 2007*	*Vøllestad et al 2011*	*Wong et al 2016*
ACQ	*Agoraphobia Cognitions Questionnaire*	Zelf-rapportering	X													
BAI	*Beck Anxiety Inventory*, veralgemeende angst	Zelf-rapportering	X		X				X		X				X	X
BSQ	*Body Sensations Questionnaire*, angst van lichamelijke gewaarwordingen	Zelf-rapportering	X													
CGI	*Clinical Global Impression*	Clinicus			X						X	X	X			
DASS-21	*Depression Anxiety Stress Scale-21*	Zelf-rapportering		X												
HAM-A	*Hamilton Anxiety Rating Scale*	Clinicus			X						X			X		
LSAS	*Liebowitz Social Anxiety Scale*, sociale angst bij interacties en prestaties	Zelf-rapportering of clinicus				X				X	X	X	X			
MI	*Mobile Inventory*, frequentie van vermijdgedrag (alleen of in gezelschap)	Zelf-rapportering	X													
P&A	*Panic and Agoraphobia Scale*	Zelf-rapportering + clinicus			X											
PAS	*Panic attack scale*, frequentie en paniek-gerelateerde distress	Zelf-rapportering + clinicus	X													
POMS	*Profile of Mood States*	Zelf-rapportering					X									
PSWQ	*PennState Worry Questionnaire*	Zelf-rapportering						X							X	X
SCL-90-R, angst subschaal	*Symptom checklist 90, angst*	Zelf-rapportering												X		

SIAS-S	*Social Interaction Anxiety Scale - Straightforward Scale*, sociale angsten bij interactie	Zelf-rapportering				X										
SPIN	*Social Phobia Inventory*, vrees en vermijding	Zelf-rapportering										X				
SPS	*Social Phobia Scale*	Zelf-rapportering											X			
STAI	*State-Trait Anxiety Inventory*, angstige persoonlijkheid	Zelf-rapportering	X				X				X			X	X	

Tabel 3b. Secundaire uitkomstmaten

			Fysieke inspanning						***Mind-body therapie***							
Schaal	***Verklaring***	***Beoordelaar***	*Hovland et al 2012*	*Merom et al 2008*	*Wedekind et al 2010*	*JAzaieri et al 2014*	*Herring et al 2011*	*Hering et al 2012*	*Boettcher et al 2014*	*Goldin et al 2016*	*Hoge et al 2013*	*Kocovski et al 2013*	*Koszycki et al 2007*	*Lee et al 2007*	*Vøllestad et al 2011*	*Wong et al 2016*
6MWT	*Six minute walk test*	Clinicus	X													
BDI-II	*Beck depression inventory*	Zelf-rapportering	X		X	X	X		X			X	X	X	X	
BIS	*Bergen Insomnia scale*	Zelf-rapportering													X	
CES-D	*Centers for Epidemiologic Studies Depression scale*	Zelf-rapportering														X
Cooper test		Clinicus			X											
HAM-D	*Hamilton depression scale*	Clinicus												X		
IRQ	*Irritability Questionnaire*	Zelf-rapportering					X									
ISI	*insomnia severity index*	Zelf-rapportering							X							
MADRS	*Montgomery Asberg depression rating scale*	Zelf-rapportering			X											
PSQI	*Pittsburgh sleep quality index*	Zelf-rapportering									X					
QOLI	*QOL inventory*	Zelf-rapportering	X						X				X			
SCL-90-R, depressie subschaal	*Symptom checklist 90, depressie*	Zelf-rapportering												X	X	
SWLS	*Satisfaction With Life Scale*	Zelf-rapportering				X										
VLQ	*Valued living questionnaire*	Zelf-rapportering										X				

Tabel 4. *PEDro criteria fysieke activiteit*

Pedro criteria	*Hovland et al. 2013*	*Merom et al. 2008*	*Herring et al. 2011*	*Herring et al. 2012*	*Wedekind et al. 2010*	*Jazaieri et al. 2012*
Eligibility criteria were specified*	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Random allocation	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Concealed allocation	ja	nee	nee	ja	nee	nee
Baseline comparability	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Blind subjects	nee	nee	nee	nee	nee	nee
Blind therapists	nee	nee	nee	nee	nee	nee
Blind assessors	nee	nee	nee	nee	nee	nee
Adequate follow-up	ja	nee	ja	ja	nee	nee
Intention-to-treat analysis	ja	ja	ja	nee	ja	nee
Between-group comparisons	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Point estimates and variability	ja	nee	ja	ja	nee	ja
TOTAL PEDRO SCORE	**7**	**4**	**6**	**6**	**4**	**4**

Tabel 5. *PEDro score mind-body therapie*

Pedro criteria	*Boettcher al. 2014*	*Goldin et al. 2016*	*Hoge et al. 2013*	*Kocovski et al. 2013*	*Koszycki et al. 2007*	*Lee et al. 2007*	*Vøllestad et al. 2011*	*Wong et al. 2016*
Eligibility criteria were specified*	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Random allocation	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Concealed allocation	nee	nee	nee	ja	nee	nee	nee	ja
Baseline comparability	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Blind subjects	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee
Blind therapists	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee
Blind assessors	nee	nee	ja	ja	ja	ja, deels	nee	nee
Adequate follow-up	ja	ja	ja	nee	nee	ja	nee	nee
Intention-to-treat analysis	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Between-group comparisons	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Point estimates and variability	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee
TOTAL PEDRO SCORE	**6**	**7**	**7**	**7**	**6**	**6 -7**	**5**	**5**

Tabel 6. *Data extractie fysieke inspanning*

Studie / data extractie	***Hovland et al. 2013***	***Merom et al. 2008***	***Wedekind et al. 2010***	***Jazaieri et al 2014***
Type studie	RCT	RCT	RCT	RCT
Type angststoornis en diagnostische criteria	PD ± AG DSM-IV criteria	PD, GAD, SP DSM-IV criteria	PD ± agorafobie, DSM-IV criteria	SP DSM-IV criteria
Populatie grootte	n = 36	n = 85	n = 75	n = 54
Populatie kenmerken		Niet duidelijk omschreven		
Geslacht	80,6% vrouw;		70% vrouw;	44,8% vrouw,
Leeftijd	gem lft 37,9;		gem lft 31,9;	gem lft 32,3
Medicatie	36,1% SSRI, 13,9% benzodiazepines			geen farmacotherapie
Psychotherapie			geen gelijktijdige psychotherapie[1]	geen psychotherapie
Extra	80,6% AG		P&A ≥ 18 (minstens matige PD)	
Omschrijving interventie	fysieke inspanning in groep (n = 17)	GCBT + EX (n = 38)	(1) AET + paroxetine (40mg/dag) (2) AET + placebo (n = 31 vd completers)	fysieke inspanning (n = 25)
Type beweging	Onder begeleiding: - 1x AET 60-80%maxHR - 1x RET - 1x verschillende intensiteit of competitief	Begeleid, stevig wandelingen van thuis uit	AET thuis volgens programma	AET 2x individueel, 1x groep
Intensiteit	variërende intensiteit	matig intensief	matig intensief	niet gemeten, doel = matig
Duur/frequentie	12w, 3x/w 60min, (+ 3m booster)	SP: 10w; PD/GAD: 8w ; 150min/w	10w 3x/w 45min	8w 3x/w
Omschrijving controlegroep	GCBT 1x/w 120min, ged 12w + booster na 3m (n = 19)	3x GCBT + ED (over gezond eten) (n = 36)	relaxatie (autogene training) + placebo of relaxatie + paroxetine (n = 29 vd *completers*)	geen behandeling (n = 29)
Primaire outcome	MI; ACQ; BAI; STAI-S; STAI-T; BSQ; Panic Attack Scale	DASS-21	P&A (clinician rated); CGI; HAM-A; BAI	LSAS-SP; SIAS-S;
Secundaire outcome	BDI-II; QoLI; fysieke fitheid: 6MWT	verandering in fysieke activiteit	BDI; MADRS; fysieke fitheid: Cooper test	BDI-II; SWLS;
Follow-up	6 en 12 maanden	nee	nee	nee

Effectgrootte ***(effect size)***	**Effect[4] van <u>interventie vs controle</u> post-interventie; 6m; 12m;** <u>- MI alone:</u> d = 0,65; 0,44; 0,59 <u>- MI accompanied:</u> d = 0,36; 0,12; 0,41 <u>- ACQ:</u> d = 0,70; 0,72; 0,57 <u>- BSQ:</u> d = 1,07; 0,90; 0,64 <u>- BAI</u>: d = 0,48; 0,40; 0,30 <u>- STAI-T:</u> d = 0,13; 0,06; 0,15 <u>- STAI-S:</u> d = 0,11; 0,23; -0,14 <u>- QoLI:</u> -0,05; -0,20; -0,17	**<u>interventie vs controle</u>[2], post-interventie** angst: d = 1,36 depressie: d = 1,39	**Tijdseffect <u>binnen dezelfde groep</u> <u>post-interventie</u>** <u>P&Ac</u> - AET + paroxetine: d = 2,33 - relaxatie + paroxetine: d = 2,00 - AET + placebo: d = 1,53 - relaxatie + placebo: d = 1,87 <u>CGI</u> - AET + paroxetine: d = 3,87 - relaxatie + paroxetine: d = 2,74 - AET + placebo: d = 2,21 - relaxatie + placebo: d = 1,61	**<u>interventie vs controle</u> post-interventie:** SAIS-S η^2_p = 0,25[5] (d = 0,64) LSAS-SR η^2_p niet gegeven (d = 0,16)
Resultaten	**van baseline tot 12m follow-up:** <u>primaire outcome:</u> - significant verschil voor MI en BSQ, ten voordele van GCBT, matige effectgroottes ($p < 0,05$) - Panic attack scale, ACQ en STAI-T: geen significant verschil tussen groepen ($p > 0,05$) maar kleine tot matige effectgroottes beter voor CBT; - STAI-S niet significant verschil, maar kleine effectgrootte ten voordele van AET <u>secundaire outcome:</u> - BDI-II en QoLi: geen significant verschil tussen beide groepen, effecten groter voor AET - 6MWT: AE groep significant beter dan CBT groep	**post-interventie:** - **per protocol:** ANCOVA binnen de completers (corrigeren voor *baseline DASS-21, type angststoornis en groep)*: significant **groepseffect** voor GCBT + EX op DASS-21 met grote effect groottes - binnen de completers ook significant groter groepseffect bij SP dan bij PD en GAD - geen significant verschil tussen beide groepen - **intention to treat:** geen significante effecten - totale fysieke activiteit: geen significant verschil tussen beide groepen	<u>P&Ac:</u> significante verbetering alle groepen, geen significant verschil AET vs relaxatie <u>CGI:</u> significante verbetering alle groepen. AET betere effecten, maar niet significant verschillend <u>HAM-A:</u> significante verbetering alle groepen, geen significant verschil AET vs relaxatie <u>BAI</u> significante verbetering alle groepen, geen significant verschil AET vs relaxatie	verbetering beide groepen, significant verschil voor SIAS-S ($p < 0,001$), geen significant verschil voor LSAS-SR ($p > 0,07$)

(1) medicatie werd gestopt 2w voor start studie; (2) effectgroottes enkel bepaald op basis van completers en gecorrigeerd voor diagnose, baseline DASS-21 en groep (ANCOVA); (3) geen gegevens om effecten van het verschil tussen de groepen te berekenen; (4) negatieve effecten zijn in het voordeel van de interventiegroep; (5) Effectgroottes berekend als chi kwadraat η^2_p, omgerekend naar cohen's d

Tabel 6. *vervolg*

Studie / data extractie	***Herring et al. 2011***		***Herring et al 2012***	
Type studie	RCT	RCT	RCT	RCT
Type angststoornis en diagnostische criteria	GAD, DSM-IV criteria (ADIS-IV ≥ 4)	GAD, DSM-IV criteria (ADIS-IV ≥ 4)	GAD, DSM-IV criteria (ADIS-IV ≥ 4)	GAD, DSM-IV criteria (ADIS-IV ≥ 4)
Populatie grootte	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30
Populatie kenmerken				
Geslacht	enkel vrouwen	enkel vrouwen,	enkel vrouwen,	enkel vrouwen,
Leeftijd	18-37 jaar,	18-37 jaar,	18-37 jaar,	18-37 jaar,
Medicatie	36,7% psychoactieve medicatie	36,7% psychoactieve medicatie	36,7% psychoactieve medicatie	36,7% psychoactieve medicatie
Psychotherapie	geen psychotherapie	geen psychotherapie	geen psychotherapie	geen psychotherapie
Extra	ADIS-IV ≥ 4	ADIS-IV ≥ 4	ADIS-IV ≥ 4	ADIS-IV ≥ 4
Omschrijving interventie	fysieke inspanning (n = 10)	fysieke inspanning (n = 10)	fysieke inspanning (n = 10)	fysieke inspanning (n = 10)
Interventie	begeleide **AET**, fietsen	begeleide **RET**, gewichtsoefeningen benen	begeleide **AET**, fietsen	begeleide **RET**, gewichtsoefeningen benen
Intensiteit	matig intensief	matig intensief (50-60% 1RM)	matig intensief	matig intensief (50-60% 1RM)
Duur/frequentie	6w, 2x/w	6w, 2x/w	6w, 2x/w	6w, 2x/w
Omschrijving controle	wachtlijst (n = 10)	Wachtlijst (n = 10)	wachtlijst	wachtlijst
Primaire outcome	STAI-T; POMS-anxiety tension	STAI-T; POMS-anxiety-tension	PSWQ; GAD diagnose a.d.h.v. ADIS-IV (remissie?)	PSWQ; GAD diagnose a.d.h.v. ADIS-IV (remissie?)
Secundaire outcome	IRQ; BDI-II	IRQ; BDI-II;	/	/
Follow-up	nee	nee	nee	nee
Effect size	**Post-interventie:** STAI-T: d = 0,54 POMS-B anxiety tension: d = 0,73	**Post-interventie** STAI-T: d = 0,52 POMS-B anxiety tension: d = 1,05	**Post-interventie:** PSWQ: d = 0,45	**Post-interventie:** PSWQ: d = 0,45
Resultaten	**Post-interventie** - niet-significante verbetering tov WL op POMS-T of STAI-T - verbetering, niet significant, voor BDI-II	**Post-interventie** - in vergelijking met WL: significant effect op POMS-tension, geen significante verbetering op STAI-T - significant effect op prikkelbaarheid (d > 1) - verbetering, niet significant, voor BDI-II	**post-interventie** - geen significant effect voor AET t.o.v. WL, wel daling van symptomen met matig grote effectgroottes - GAD: remissie 40%	**post-interventie:** - geen significant effect voor RET t.o.v. WL, wel daling van symptomen met matig grote effectgroottes - GAD: remissie 60%
			AET+RET t.o.v WL op week 6: significant interactie effect ten voordele van beweging	

Tabel 7. *Data extractie mind-body therapie (50-57)*

Publicatie	**Boettcher et al. 2014**	**Goldin et al. 2016**	**Hoge et al. 2013**	**Kocovski et al. 2013**
Studietype	RCT	RCT	RCT	RCT
Type angststoornis en diagnostische criteria	GAD, SAD, PD +/- AG, ADNOS	SAD DSM-IV	GAD DSM-IV	SAD DSM-IV
Populatiegrootte	n = 91	n = 108	n = 89	n = 137
Populatiekenmerken *Geslacht* *Leeftijd* *Medicatie* *Psychotherapie* *Extra*	 71,4% vrouw Gem lft 38 63% medicatie voor angst/depressie Geen gelijktijdige psychotherapie BAI >8 én BDI-II <29	 55,6 % vrouw Gem lft 32,7 Geen gelijktijdige medicatie Geen gelijktijdige psychotherapie LSAS-SR > 60	 MBSR 48% vrouw, SME 54% vrouw Minstens 18 MBSR 18%,SME 20% SSRI/benzodiazepine Geen gelijktijdige psychotherapie HAM-A ≥ 20	 54% vrouw Gem lft 34 GCBT 28,3%, MAGT 47,17%, WL 38,71%: psychotrope medicatie Geen gelijktijdige psychotherapie
Omschrijving interventie	*Mindfulness treatment group* (MTG) via internet (n = 45)	GCBT (n = 36) vs. MBSR (n = 36)	MBSR (n = 48)	MAGT (n = 53) vs. GCBT (n = 53)
Eigenschappen interventie	Audiobestanden 8 modules: mindfulness + psycho-educatie	Groepssessies met 6 personen	Groepssessies + huiswerk	Groepssessies + huiswerk
Duur; frequentie	8w; 10min 2x/d gedurende 6d per week	12w; 2,5u/w	8w; sessie 2u/w, huiswerk 20min/d	12w; 2u/w
Omschrijving controlegroep	Online discussieforum (n = 46) - gesloten, anoniem, gesuperviseerd - 8w	WL (n = 36)	stressmanagement educatie (SME) (n= 41) - 8w; sessie 2u/w, huiswerk 20min/d	WL (n = 31)
Primaire outcome	BAI	LSAS-SR	HAM-A, CGI, BAI, via TSST: STAI-S	SPIN, LSAS, CGI
Secundaire outcome	BDI-II, QOLI, ISI	/	PSQI	BDI-II, VLQ
Lange termijn follow-up	MTG: 6m follow-up	GCBT en MBSR: elke 3m follow-up gedurende 1j	Geen follow-up	MAGT en GCBT: 3m follow-up
Effectgrootte (effect size)	*Post-interventie interactie* BAI: d = 0,99 BDI-II: d = 0,84 ISI: d = 0,36 QOLI: d = 0,37	*Post-interventie interactie (LSAS-SR)* GCBT vs. WL: d= 1,56 MBSR vs. WL: d=1,43 GCBT vs. MBSR: niet significant	*Post-interventie interactie* HAM-A: d=6,77, niet significant BAI: d=3,20 CGI-S: d=0,36 PSQI: d=0,58 STAI-S: d niet te berekenen	*Post-interventie interactie (SPIN)* MAGT vs. WL: d=1,80 GCBT vs. WL: d=1,42 GCBT vs. MAGT: d=1,04; niet significant

Resultaten	*Post-interventie* **BAI, BDI-II, ISI, QOLI**: MTG toont significant grotere afname van angstsymptomen, depressie, slapeloosheid en verbetering van levenskwaliteit vergeleken met controlegroep. **Tevredenheid**: MTG gemiddeld 3,7/5; controlegroep 3/5 *Begin behandeling - follow-up 6m* Significante verbetering van alle uitkomstmaten voor MTG *Eind behandeling - follow-up 6m* Voor MTG stabiel, behalve significante toename van depressieve klachten.	**LSAS-SR**: Significante afname van angstsymptomen voor zowel GCBT vs. WL als MBSR vs. WL. Geen significante verschillen tussen GCBT en MBSR, zowel post interventie als na 1 jaar follow-up.	**HAM-A:** MBSR en SME verschillen niet significant. **BAI, CGI-S, CGI-I, STAI-S, PSQI**: Significant verschil tussen beide groepen ten voordele van MBSR.	*Post-interventie* Zowel GCBT vs. WL als MAGT vs. WL toont een significant grotere verbetering op alle angstschalen, depressie en levenskwaliteit ten voordele van GCBT en MAGT. Voor alle schalen is er geen significant verschil tussen GCBT en MAGT. *Follow-up* Beide interventiegroepen behielden hun winst op 3m follow-up, zonder significante verdere verbeteringen.

Tabel 7. *Vervolg*

Publicatie	**Koszycki et al. 2007**	**Lee et al. 2007**	**Vøllestad et al. 2011**	**Wong et al. 2016**
Studietype	RCT	RCT	RCT	RCT
Type angststoornis en diagnostische criteria	SAD DSM-IV	GAD, PD +/- AG DSM-IV	PD +/- AG, SAD, GAD	GAD DSM-IV
Populatiegrootte	n = 53	n = 46	n = 76	n = 182
Populatiekenmerken *Geslacht* *Leeftijd* *Medicatie* *Psychotherapie* *Extra*	 MBSR 62% vrouw, GCBT 44% vrouw Gem lft MBSR 38,9; GCBT 37,6 MBSR 30,8%, GCBT 25,9% (psychotroop) Geen psychotherapie gelijktijdig LSAS ≥ 50; CGI ≥ 4	 meditatie 37% vrouw; ED 32% vrouw Gem lft 38,4 Resterende symptomen na 6m medicatie Geen psychotherapie gelijktijdig	 67,1% vrouw Gem lft 42,5 27,6% antidepressiva Geen psychotherapie gelijktijdig	 79,1 % vrouw Gem lft 50 33,5% psychotrope medicatie Geen psychotherapie gelijktijdig BAI (Chinese versie) ≥ 19, CES-D > 16
Omschrijving interventie	MBSR (n = 26)	meditatie-gebaseerd stressmanagementprogramma (n = 24)	MBSR (n = 39)	MBCT (n = 61) vs. CBT-gebaseerde psycho-educatie (PE) (n = 61)
Eigenschappen interventie	Groepssessies, max 12 deelnemers mindfulness + psycho-educatie huiswerk	meditatie, beweging, stretchen, spieropbouw, relaxatie, hypnose huiswerk	Groepssessies educatie + mindfulness	MBCT: Groep van max 15p, gesuperviseerd PE: Groep van max 15p, gesuperviseerd
Duur; frequentie	8w; sessie 2,5u 1x/w, huiswerk 30min/d	8w; 1x/w	8w; 2.5u 1x/w, dagelijks huiswerk	MBCT: 8w; 2u sessie 1x/w, dagelijks huiswerk PE: 8w; 2u sessie 1x/w
Omschrijving controlegroep	GCBT (n = 27) - groepssessies: max 6-8 deelnemers - 12w, 2,5u 1x/w sessies, huiswerk	Educatieprogramma (ED) (n = 22) - 8w, 1u/w	WL (n = 37)	Gewoonlijke behandeling (n = 60)
Primaire outcome	LSAS-F, LSAS-A, CGI-S, SPS	HAM-A, STAI, SCL-90-R angst subschaal	BAI, STAI, PSWQ	BAI (Chinese versie), PSWQ
Secundaire outcome	BDI-II, QOLI	HAM-D, BDI, SCL-90-R depressie subschaal	BDI-II, SCL-90-R, BIS	CES-D
Lange termijn follow-up	Geen follow-up	Geen follow-up	6m follow-up	MBCT, PE en controle: 3m follow-up MBCT en PE: 6m, 9mfollow-up

Effectgrootte (effect size)	*Post-interventie interactie* LSAS-A: d=0,84 CGI-S: d = 0,81 SPS: d = 0,68 LSAS-F: d=0,61 BDI-II: d=0,01 QOLI: d=0,01	*Postinterventie interactie(Cohen's d handmatig berekend)* HAM-A: d = 2,17 STAI-1: d = 1,63 STAI-2: d = 1,28 SCL-90-R angst subschaal: d = 0,97 HAM-D: d = 0,97	*Post-interventie interactie* BAI: d=0,32 STAI-S: d=0,76 STAI-T: d=0,71 PSWQ: d=0,55 BDI-II: d=0,58 SCL-90-R: d=0,57 BIS: d=0,28, niet significant	*Omwille van een tekort aan gegevens kan effect size niet berekend worden*
Resultaten	*Post-interventie* **LSAS-A, CGI-S, SPS**: Significant beter effect voor GCBT vergeleken met MBSR. **LSAS-F, BDI-II, QOLI**: Geen significant verschil tussen beide interventies.	*Post-interventie* **Angstschalen**: Meditatie-gebaseerde stressmanagement toont een significant grotere verbetering op alle angstschalen t.o.v. het educatieprogramma. **Depressieschalen**: Meditatie-gebaseerde stressmanagement toont een significante grotere verbetering op HAM-D scores. Geen significant verschil tussen beide groepen voor BDI en SCL-90-R depressie subschaal.	Post-interventie; Follow-up 6m MBSR verschilt significant met WL op alle uitkomstmaten, ten voordele van MBSR, behalve voor slaapverstoring (BIS). ; Geen significante verschillen in uitkomstmaten van eind van behandeling tot follow-up.	**BAI:** significante grotere daling voor MBCT versus controlegroep post-interventie en op 3m follow-up. Idem voor PE versus controlegroep. Geen significant verschil tussen MBCT en PE. **PSWQ:** significant meer verbetering na PE vergeleken met controlegroep op 3m follow-up. Geen verbetering voor MBCT vergeleken met standaardbehandeling of MBCT vergeleken met PE. **CES-D:** Significant verschil tussen PE en standaardbehandeling post-interventie en op 3m follow-up, ten voordele van PE op 8w en 5m. Geen significant verschil tussen MBCT en standaardbehandeling of MBCT en PE.