

Synpunkter; Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom – remissversion

Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA) har sedan 2013 arbetat med uppdateringen av handboken Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS), ett kunskapsstöd för sjukvårdspersonal vid rekommendation av fysisk aktivitet. Drygt hundra författare från Sverige och Norge har arbetat med att uppdatera samt skriva nya kapitel till den nya versionen, "FYSS 2017", där totalt 53 kapitel ingår. Arbetet har finansierats av Socialstyrelsen och norska HelseDirektoratet. Samtliga författare till kapitlet om Depression och ämnesredaktören för psykiatriavsnittet i FYSS önskar lämna följande synpunkter till de nya nationella riktlinjerna för vård vid depression och ångestsyndrom.

Vi vill lyfta två perspektiv, det ena avser arbetet med levnadsvanor i vården generellt. Det andra avser evidensen för fysisk aktivitet som behandling av depression.

1. Psykisk ohälsa och levnadsvanor

Socialstyrelsen kom 2011 med ett brett grepp avseende riktlinjer som gäller hela hälso- och sjukvården och inte bara som brukligt till enskilda specialiteter eller vissa delar av vården. Det handlade om sjukdomsförebyggande metoder avseende fyra levnadsvanor; tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Sunda levnadsvanor anses kunna förebygga 80 procent av all kranskärslsjukdom och stroke och 30 procent av all cancer enligt WHO. Detta ligger till grund för att Socialstyrelsen valde att kommunicera detta till hela hälso- och sjukvården samt också vara delaktiga i implementeringen av dessa riktlinjer, inte minst finansiellt. Dåvarande generaldirektör för Socialstyrelsen sa så här om satsningen " *Det finns inget tillfälle då man är så villig att ändra sina levnadsvanor som när man träffar sin läkare. Därför måste sjukvården satsa mer på att stödja människor att äta nyttigare, sluta röka, minska sin alkoholkonsumtion och röra på sig mer*" -Lars-Erik Holm, Socialstyrelsens generaldirektör.

Det är numera allmänt vedertaget att fysisk aktivitet har en betydelsefull roll avseende prevention och behandling för flera olika sjukdomstillstånd (1, 2). Flera länder lyfter också vikten av att arbeta med levnadsvanor inom hälso- och sjukvården, särskilt hos patienter som riskerar ohälsa kopplad till ohälsosamma levnadsvanor.

Mot denna bakgrund menar vi att det är minst sagt anmärkningsvärt att frågan om levnadsvanor överhuvudtaget inte nämns i riktlinjerna utgivna av Socialstyrelsen, som omfattar patientgrupper som riskerar att utveckla flera av de sjukdomstillstånd som kan förebyggas med regelbunden fysisk aktivitet, inklusive kardiovaskulär sjukdom och diabetes. Att prioriteringsgruppen för nationella riktlinjer för vård av depression och ångest dessutom poängterar att det är fokus på somatisk samsjuklighet, och inte ens i

det avsnittet lyckas nämna levnadsvanor som en viktig åtgärd att arbeta med, är ännu mer anmärkningsvärt.

Riktlinjerna för vård av depression och ångestsyndrom omfattar patienter som riskerar somatisk ohälsa som till en stor del är kopplad till levnadsvanor. Det är således välkänt att patienter med depression är mindre fysiskt aktiva än övriga och har sämre kondition (3-5). Det är också visat att fysisk aktivitet förbättrar konditionen hos patienter med depression (5). Flera forskare påpekar vikten av att stimulera fysisk aktivitet hos patienter med depression, särskilt med hänsyn taget till risk för kardiovaskulär sjukdom och diabetes (6, 7). Patienter med depression och ångest tillhör således i allra högsta grad den grupp som, enligt Socialstyrelsen egna riktlinjer om sjukdomsförebyggande metoder, skall erbjudas hjälp med levnadsvanor.

Vi menar att det är kontraproduktivt att Socialstyrelsen inom ramen för ett riktlinjearbete inte ser till övrigt arbete inom myndigheten. Här hade det varit naturligt att lyfta betydelsen av levnadsvanor, exempelvis under rubrikerna "Effektivt omhändertagande" och "Undersökning av samsjuklighet med kroppslig sjukdom". Att enbart hitta en formulering i kunskapssammanställningen (Rad 62) som lyder "Åtgärden kan ha positiv effekt på somatisk ohälsa" är enligt oss en underdrift med tanke på evidensläget. Betydelsen av fysisk aktivitet avseende somatisk ohälsa och inaktiviteten hos patienter med depression och ångest måste lyftas i huvuddokumentet. Vi menar också att vi kan slå fast utifrån evidens att; Åtgärden har en positiv effekt på somatisk ohälsa.

Ser man till riktlinjer för vård av depression i flera andra europeiska länder så är frågan om levnadsvanor prioriterad. NICE riktlinjerna i Storbritannien presenterar vård av depression i olika steg där patienter med mild till måttlig depression rekommenderas en eller flera av följande interventioner som en början 1) KBT, 2) datoriserad KBT eller 3) strukturerad fysisk aktivitet

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/ifp/chapter/treatments-for-mild-to-moderate-depression>).

I de norska riktlinjerna skriver man att patienter med mild till måttlig depression skall i första hand erbjudas psykologisk behandling samt fysisk aktivitet.

(<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/742/Fysisk-aktivitet-og-psykisk-helse-et-tipshefte-for-helsepersonell-IS-1670.pdf>).

Holländska riktlinjerna lyfter också levnadsvanorna som viktiga som grundläggande rådgivning för patienter med depression (<http://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>) och i Danmark menar man att även om evidensen avseende RCT inte är tillräcklig stark så är åtgärden så viktig för flera andra aspekter att den bör alltid finnas med

(<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2007/referenceprogram-for-unipolar-depression-hos-voksne>).

Sammanfattningsvis så menar vi att det är anmärkningsvärt att riktlinjegruppen för depression och ångest helt har lyckas undgå att lyfta levnadsvanorna som en viktigt generell åtgärd att arbeta med för patienter med depression och ångest. Vi menar också att Socialstyrelsen saknar samordning mellan olika riktlinjer som verkar arbetas fram helt oberoende av varandra.

2. Fysisk träning som förebyggande och behandling av depression.

Uppdaterade och vetenskapliga riktlinjer för behandling av olika sjukdomstillstånd är en förutsättning för god vård på lika villkor och här håller Sverige hög klass. Socialstyrelsen som är en myndighet bland några, som ansvarar för att detta blir gjort har infört en strikt metod för utvärdering av det vetenskapliga underlaget, GRADE. Detta borgar för att forskning blir utvärderad på ett systematiskt sätt. Parallellt med detta riktlinjearbete har Socialstyrelsen finansierat arbetet med att ta fram handboken FYSS (www.fyss.se). Norska och svenska experter inom området har författat kapitlen om depression och ångest och riktlinjerna i FYSS har också tagits fram enligt GRADE systemet. Författarna bakom kapitlen till motsvarande tillstånd i FYSS tolkar dock evidensläget olika jämfört med prioriteringsgruppen för riktlinjerna för depression och ångest.

Vi är inte ensamma om att påpeka diskrepans i tolkningar. I en debattartikel i Dagens Nyheter framförde 17 nordiska psykoterapiforskare att riktlinjernas rekommendationer avviker från aktuell forskning och riktlinjer i våra grannländer. Forskarna rekommenderade att riktlinjerna dras tillbaka för att omarbetas. Socialstyrelsen menar att riktlinjerna tagits fram av högt ansedda forskare i Sverige och att det inte är aktuellt att omarbete dem helt. Ännu mer intressant är debattartikeln "Socialstyrelsens nya riktlinjer är ett haveri" publicerad i Svenska dagbladet den 16 februari. Där beskriver Björn Philips, Peter Lilliengren och Anders Klingström som själva var med i riktlinjearbetet "ett arbete som i mycket hög grad präglats av partiskhet till förmån för KBT och olika farmakologiska behandlingar". De beskriver att processerna har varit märkliga ur flera perspektiv och att arbetsorganisation har präglas av icke-transparens. Mest intressant är författarnas beskrivning av omröstningsförfarandet när beslut skulle tas om prioriteringsnivå för olika insatser. Enligt de så präglades detta av att personer med kunskap om annat än KBT och läkemedelsbehandling var i extrem minoritet något som resulterade i att omröstningarna generellt ledde till låg prioritet för andra insatser. "Det är uppenbart att ett omröstningsförfarande i denna skevt sammansatta grupp lämnar fältet fritt för jäv i resultatet" skriver Philips, Lilliengren och Klingström. Detta är givetvis anmärkningsvärt och får oss att reflektera hur mycket detta har påverkat prioriteringen av fysisk aktivitet som insats. De avslutar sin artikel med följande formulering " Mot bakgrund av våra erfarenheter drar vi därför slutsatsen att Socialstyrelsens förslag till nationella riktlinjer helt enkelt är ett haveri. Remissversionen borde omedelbart dras tillbaka och en ny projektledning med bredare representation och mindre partiskhet behöver ta över".

Vi vill mena att det finns vetenskaplig evidens för att fysisk aktivitet har en lika stor behandlingseffekt för att reducera depressiva symtom som antidepressiva läkemedel eller samtalsterapi (såsom KBT) vid lindrig till måttlig depression. Vi noterar att riktlinjegruppen har gjort sin bedömning utifrån 6 referenser. Utöver Cooney et al. 2013, (8), innehåller referenslistan i remissversionen inte några av de studier som vi har använd som underlag för bedömning. Vidare så noterar vi att Cooney et al. (2013) verkar ha varit en viktig referens i beaktandet av konklusionen. Det är i detta sammanhang viktigt att påpeka att det har framförts kritik inom fältet när det gäller tolkningar som Cooney et al har gjort (9).

Här följer en sammanfattning av evidensen; Den preventiva effekten av fysisk träning avseende depression är väldokumenterad. Vidare så är det också välbelagt att fysisk träning kan förebygga utvecklingen av depression hos de med milda symtom på

nedstämdhet. Liten eller ingen fysisk aktivitet är relaterad till högre förekomst av depression (10-12). Tillika, brist på fysisk aktivitet är förknippad med ökad risk att bli deprimerad och att förbli deprimerad (13). Däremot, att delta i fysisk aktivitet minskar risken att bli deprimerad (12, 14, 15) och att få återfall av depression (16). Det har också visats att fysisk aktivitet kan förhindra återfall av depression mer effektivt än antidepressiv medicinering (17).

Effekten av fysisk aktivitet för att behandla depression har sammanfattats i en rad översikter och metaanalyser. En serie av Cochrane publikationer visar måttliga till stora kontrollerade effekter av fysisk aktivitet vid depression, baserat på resultaten från cirka 30 RCT, d.v.s. randomiserade kontrollerade studier (18, 19). Rethorst et al. (2009) redovisade en stor effekt på depressionssymptom när man bedömer data från 62 RCT studier i en meta-analys (20). År 2013 kom den senaste översikten från Cochrane baserad på resultaten från 35 RCT (8). Den visade att fysisk aktivitet hade en måttlig, klinisk behandlingseffekt jämfört med kontrollbetingelser. Här rapporterades att fysisk aktivitet reducerade depressionssymtom i lika stor omfattning som antidepressiv läkemedelsbehandling eller samtalsterapi (KBT). Denna effekt av fysisk aktivitet motsvarar resultaten för de flesta andra vanliga behandlingsalternativen vid depression (21, 22). I Cochrane rapporten undersöktes också de kontrollerade effekterna av fysisk aktivitet när endast studier med bäst design (n=6) var inkluderade (t.ex. med rapporterad "allocation concealment", "intention-to-treat", "blinded outcome assessment", dvs t.ex. de hade rapporterat att randomisering skett på annan plats än där studien utfördes, och att de som utvärderat resultaten var "blindade"). Analysen av de sex studier som uppnådde dessa krav gav en liten och icke-signifikant kontrollerad effekt för fysisk träning. Resultaten från denna enda analys har i vissa fall lett till den omstridda slutsatsen att fysisk träning inte har effekt vid depression, något som har vållat kritik inom området (9). Resultaten visar faktiskt att av de sex studierna som ingår i denna analys, så gav fyra en kontrollerad effekt till förmån av fysisk aktivitet. I en av studierna där en liten effekt till förmån för en kontrollgrupp konstaterades jämfördes fysisk träning med antidepressiv medicinering, som är standardbehandling vid svår depression (23). Och helt riktigt så visar den sammanfattande litteraturen att fysisk träning inte är jämförbar med antidepressiv behandling när det gäller svår depression även om effekt faktiskt uppnåddes i studien. Här blandar man således evidensen avseende mild till måttlig depression och evidensen för svår depression. Vidare i den andra studien där resultaten var mer fördelaktiga för kontrollgruppen (Krogh et al. 2009), jämfördes två separata typer av fysisk träning (aerob träning och styrketräning) med stretching, och även om dosen i denna annars väl genomförd studie var under rekommendationerna, fanns det också ett stort bortfall (24). Ändå när man överväger effekterna i denna studie inom varje träningsgrupp, gav alla tre träningsvarianterna stora effekter.

En ny meta-analys har undersökt specifikt behandlingseffekten av fysisk aktivitet vid unipolär depression och inkluderar 23 RCT studier. Där fann man måttlig till stor kontrollerad effekt för fysisk aktivitet (25). Vidare bedömdes även effekten av fysisk träning jämfört med ingen intervention, som är det verkliga alternativet för de flesta deprimerade patienterna, och här visades en mycket stor effekt till förmån för fysisk aktivitet. Schuch et al. (2016) undersökte behandlingseffekten av fysisk aktivitet vid depression med justering för publikationsbias, och drog slutsatsen att "Tidigare metaanalyser kan ha underskattat fördelarna med fysisk aktivitet på grund av

publikationsbias. Data stödjer starkt påståendet att fysisk aktivitet är en evidensbaserad behandlingsmetod för depression" (26). Genomförbarheten av fysisk aktivitet för deprimerade patienter utvärderades specifikt även i en färsk metaanalys (27), där det konstaterades att fysisk aktivitet tolereras väl bland deprimerade patienter, och att bortfallet var högre i kontrollförhållandena. Slutligen undersöktes i en ny studie kontrollförhållanden mot vilka fysisk aktivitet har jämförts med under åren (28). Resultaten ledde författarna till slutsatsen att "För att demonstrera effektiviteten, behöver fysisk aktivitet övervinna en kraftfull CGR (control group responses) ungefär i dubbelt så hög nivå för vad som rapporterats för antidepressiva RCT".

Baserat på de bevis som kortfattat presenterats ovan, är det rimligt att dra slutsatsen att fysisk aktivitet är en effektiv behandlingsmetod vid mild till måttlig depression, i jämförbar nivå med andra kända, rekommenderade behandlingsalternativ vid denna sjukdom med en symtombild som är lätt till måttlig. Ställningstagande för vår del utgår från den vetenskapliga dokumentationen som föreligger inom fältet. Vi har således utifrån litteraturen gjort en annan bedömning än den bedömning som expertgruppen för Socialstyrelsens nya riktlinjer har baserat sin GRADE bedömning och slutsatser på.

De konklusioner som prioriteringsgruppen för FYSS har kommit fram till är följande; *Indikationer för fysisk aktivitet 1. Fysisk aktivitet och träning kan användas för att minska risken att insjukna i depression. 2. Fysisk träning/aktivitet kan användas som behandling av kliniska depressionstillstånd. Vid lindrigare former av depression kan träning/fysisk rekommenderas som behandlingsform, men vid medelsvår till svår depression skall träningen/fysisk aktivitet erbjudas parallellt med övrig behandling som medicinering och/eller samtalsterapi. 3. Fysisk träning/aktivitet kan användas för att minska risken för återfall i depression, och för att förebygga kroppsliga sjukdomar som ofta följer med depression.*

Vi är fullt medvetna att man kan tolka litteraturen olika då förhållande avseende fysisk aktivitet interventioner kan skilja sig och man kan givetvis inte förvänta sig en klassisk dubbelblind RCT design för interventioner som studerar effekter av fysisk träning. Vi är dock bekymrade över att tolkningarna skiljer sig så stort, något som till en del kan förklaras av den begränsade litteraturen som riktlinjegruppen har gjort sin bedömning utifrån. Vi har också anledning att misstänka utifrån uppgifter som framkom i debattartikeln av Philips, Lilliengren och Klingström att fysisk aktivitet som intervention inte har prioriteras så högt som det borde utifrån evidensen då omröstningsförfarande kantades av jäv till fördel för andra insatser.

Sammanfattning

Vi menar att Socialstyrelsen måste se över sitt arbete avseende samordning av olika riktlinjer. Det är i allra högsta grad kontraproduktivt att slå fast inom ramen för riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder att fysiskt inaktiva patienter som riskerar sjukdomar som kan förebyggas med hjälp av ändrade levnadsvanor skall få råd om fysisk aktivitet och sedan helt frångå detta faktum i riktlinjer som omfattar just en sådan patientgrupp. Vidare så har vi som författare bakom kapitlen depression och ångeststillstånd i FYSS kommit fram till andra slutsatser avseende tolkning av evidensläget kring hur man prioriterar fysisk aktivitet som åtgärd för behandling för

depression jämfört med de slutsatser som prioriteringsgruppen för riktlinjearbetet har gjort och denna diskrepans måste diskuteras. Vi fortsätter gärna dialogen med prioriteringsgruppen kring dessa frågor och ser framemot en givande samverkan.

Göteborg/Stockholm/Oslo/Bergen 2017-02-19

Ingibjörg H. Jonsdottir Professor. Institutet för Stressmedicin VGR och Institutionen för kost och idrottsvetenskap, Göteborgs Universitet.

Jill Taube, specialist i psykiatri. Levnadsvaneprojektet del 2, Svenska Läkaresällskapet Sjal och Kropp AB.

Eva Andersson, docent, legitimerad läkare, idrottslärare, Gymnastik- och idrottshögskolan och Karolinska Institutet, Stockholm

Anders Hovland, försteamanuens, psykolog, Solli distriktpspsykiatriske senter (DPS) og Institutt for klinisk psykologi, Universitetet i Bergen

Egil W. Martinsen, professor, överläkare, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, och avdeling for forskning og utvikling, klinikk psykisk helse og avhengighet, Oslo universitetssykehus, Oslo

Bengt Kjellman, leg. läk, specialist i psykiatri, docent Karolinska Institutet, Stockholm och Affektiva mottagningen 3, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Referenser

1. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1143-211.
2. Matheson GO, Klugl M, Engebretsen L, Bendiksen F, Blair SN, Borjesson M, et al. Prevention and management of noncommunicable disease: the IOC Consensus Statement, Lausanne 2013. *Clin J Sport Med*. 2013;23(6):419-29.
3. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:139-50.
4. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Smedt D, De Backer G, et al. Regular exercise behaviour and intention and symptoms of anxiety and depression in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(1):84-91.
5. Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch F, Ward PB, Richards J, Mugisha J, et al. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2017;47(2):343-52.
6. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European heart journal*. 2014;35(21):1365-72.
7. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, et al. Type 2 Diabetes in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Estimates and Predictors. *Depress Anxiety*. 2015;32(10):763-73.

8. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9):CD004366.
9. Blumenthal JA, Doraiswamy PM. Exercise to combat depression. *JAMA.* 2014;312(20):2166-7.
10. Harvey SB, Hotopf M, Overland S, Mykletun A. Physical activity and common mental disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2010;197(5):357-64.
11. Weyerer S. Physical inactivity and depression in the community. Evidence from the Upper Bavarian Field Study. *Int J Sports Med.* 1992;13(6):492-6.
12. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol.* 2002;156(4):328-34.
13. Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff LS. Physical activity and depressive symptoms: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1988;128(6):1340-51.
14. Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD. Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol.* 1991;134(2):220-31.
15. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;377:16-22.
16. Harris AH, Cronkite R, Moos R. Physical activity, exercise coping, and depression in a 10-year cohort study of depressed patients. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3):79-85.
17. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med.* 2000;62(5):633-8.
18. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD004366.
19. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD004366.
20. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2009;39(6):491-511.
21. Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med.* 2010;40(2):211-23.
22. Hollon SD. The efficacy and acceptability of psychological interventions for depression: where we are now and where we are going. *Epidemiology and psychiatric sciences.* 2016;25(4):295-300.
23. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999;159(19):2349-56.
24. Krogh J, Saltin B, Gluud C, Nordentoft M. The DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):790-800.
25. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;202:67-86.

26. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of psychiatric research*. 2016;77:42-51.
27. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Soundy A, et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord*. 2016;190:457-66.
28. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Ussher M, et al. Challenges Establishing the Efficacy of Exercise as an Antidepressant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Control Group Responses in Exercise Randomised Controlled Trials. *Sports Med*. 2016;46(5):699-713.