

Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen

EBRO-module

Behandeling van specifieke fobie

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen (2010). De Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen is geautoriseerd op 19 oktober 2017 en gepubliceerd op GGZ Standaarden, deze EBRO-module is nog niet geautoriseerd.

19-10-2017

Inhoudsopgave

1.	Inleiding	3
2.	Wetenschappelijke onderbouwing	4
3.	Conclusies	25
4.	Kosten effectiviteit	28
5.	Overige overwegingen	29
6.	Aanbevelingen.....	31
7.	Referenties	33
Bijlage 1.	De zoekstrategie.....	38
Bijlage 2.	Review protocol	43
Bijlage 3.	GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden.....	45
Bijlage 4.	Summary of findings for systematic reviews of intervention studies (AMSTAR formulieren)	47

1. Inleiding

Bij een specifieke fobie is er sprake van een aanhoudende en irrationele angst voor een bepaald object of voor een bepaalde situatie. Deze objecten en situaties hebben veelal betrekking op angst voor dieren, afgesloten ruimten, hoogten, onweer en bloed en/of medische handelingen. Blootstelling aan de angstwekkende prikkel resulteert meestal in een verhoogde lichamelijke arousal. Bij de bloedfobie daarentegen treedt na een kortdurende verhoging van de arousal een duidelijke verlaging van hartslag en bloeddruk op en kan de persoon in kwestie flauw vallen. Veelal kunnen de angstwekkende situaties worden vermeden.

De jaar-prevalentie van een specifieke fobie wordt geschat op ongeveer 5 procent (Graaf, Have, & Dorsselaer, 2010). De meest voorkomende specifieke fobie is de fobie voor dieren. Bij degenen die ook in hun volwassenheid last blijven houden van een dierfobie, zijn vrouwen in de meerderheid.

Specifieke fobieën blijken een chronisch ziektebeeld te zijn met een gemiddelde duur van meer dan 20 jaar en met een relatief kleine kans op spontaan herstel (Goisman et al, 1998, in E. ten Broeke et al., 2009). Er kan sprake zijn van sterk beperkende of ontwrichtende invloed van de specifieke fobie op het dagelijks functioneren, blijkend uit een omvangrijke studie onder meer dan 20.000 mensen in zes landen. Hieruit kwam naar voren dat specifieke fobieën tot meer werkverzuim leiden (11% over de laatste 30 dagen) dan andere psychische aandoeningen zoals alcoholverslaving (3%) en depressie (9%) of puur lichamelijke ziektebeelden als hartaandoeningen (7%) en diabetes (2%).

Uitgangsvraag:

- a. Welke interventies zijn effectief ingezet in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met een specifieke fobie rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?

Current practice

Medicatie wordt over het algemeen niet gezien als standaard behandeling voor de specifieke fobie. Dat komt omdat veel patiënten weinig last ervaren van de fobie bij hun dagelijkse bezigheden. Gedragstherapie, in de vorm van exposure in vivo, is uitgebreid onderzocht op effectiviteit en wordt over het algemeen beschouwd als een eerste keuze behandeling.

2. Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Er is op 12 mei 2015 een zoekstrategie uitgezet (zie bijlage 1) naar systematische reviews, meta-analyses en RCT's over de behandeling van mensen met een specifieke fobie (uitgangsvraag 1). Er is in wetenschappelijke databases gezocht vanaf 2001, aangezien de MDR angststoornissen uit 2003 (waarin gezocht is tot 2001) als basis genomen wordt. Dat wil zeggen, per interventie zal besproken worden in hoeverre resultaten uit de recente literatuur overeenkomen met RCT's en systematische review uit de MDR richtlijn angststoornissen 2003; andere typen onderzoek uit de MDR angststoornissen uit 2003 zullen buiten beschouwing worden gelaten. De criteria voor de selectie van de artikelen die uit deze zoekstrategie naar recente literatuur voortkwamen staan beschreven in het review protocol (zie bijlage 2). De resultaten van de review worden beschrijvend weergegeven.

Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

Voor het bewijs rondom interventies is het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat geclassificeerd met behulp van GRADE¹. De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus, te weten; zeer laag, laag, matig en hoog. In deze richtlijn is gekozen om de GRADE niveaus weer te geven met behulp van de volgende neutrale en internationaal toepasbare weergave:

Hoog	⊕⊕⊕⊕
Matig	⊕⊕⊕○
Laag	⊕⊕○○
Zeer laag	⊕○○○

Het studiedesign bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele studies. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele studies laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken en de precisie van de gevonden uitkomst (zie bijlage 3).

Samenvatten van resultaten in 'evidence tabel'

Van elk artikel is een samenvatting gemaakt in een zogenaamde 'evidence tabel', waarin de belangrijkste kenmerken van de onderzoeken zijn opgenomen. De formulering van de conclusies, gebaseerd op de studies uit de systematische literatuur search, is afgestemd op het GRADE niveau (zie tabel 1). Deze formulering sluit ook aan bij de 'levels of evidence' welke indeling (niveau 1 t/m 4) voorheen werd gebruikt in onder andere de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie.

¹ GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Tabel 1. Formulering conclusies n.a.v. GRADE niveau

GRADE	Levels of evidence	Formulering conclusies
⊕⊕⊕⊕	Niveau 1	“Het is aangetoond dat...”
⊕⊕⊕○	Niveau 2	“Het is aannemelijk dat...”
⊕⊕○○	Niveau 3	“Er zijn aanwijzingen dat...”
⊕○○○	Niveau 4	“Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat...”

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie 486 systematische reviews en meta-analyses gevonden; in EMBASE 206, in PubMed 156, in PsycInfo 62, in CINAHL 40 artikelen en in de Cochrane database voor systematische reviews 22. Vervolgens werden 71 dubbele artikelen verwijderd, er bleven daardoor 415 titels over. Uit deze 415 artikelen kwamen 17 artikelen door de eerste selectie heen; de overige 398 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: niet de juiste patiëntengroep (geen specifieke fobie) of geen systematische reviews van interventies.

Op basis van de volledige tekst, vond een tweede selectie plaats van deze 17 artikelen. Van de 17 reviews over specifieke fobie werden er 12 geëxcludeerd, omdat het geen review van RCT's bleek te zijn (da Costa, de Carvalho, & Nardi, 2010; Heaton, 2013; Ipser, Singh, & Stein, 2013; Oakes & Bor, 2010; Parsons & Rizzo, 2008), geen systematische review bleek te zijn (Gros & Antony, 2006), geen specifieke fobie betrof maar spreekangst, wat valt onder sociale fobie (Vanni et al., 2013), omdat deze wat betreft de inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review viel (Kvale, Berggren, & Milgrom, 2004; Patel, Baker, & Nosarti, 2005; Ruhmland & Margraf, 2001), of omdat de geïnccludeerde RCT's al uitvoeriger beschreven werden in een uitgebreidere review of meta-analyse met een bredere scope (Ayala, Meuret, & Ritz, 2009; Ducasse et al., 2013).

In de vijf geïnccludeerde reviews werd zowel gekeken naar psychologische interventies (Wolitzky-Taylor, Horowitz, Powers, & Telch, 2008), als naar behandeling in de brede zin inclusief farmacotherapie (Choy, Fyer, & Lipsitz, 2007). Een recente meta-analyse was heel specifiek gericht op de richting van de aandacht gedurende exposure behandeling (Podiña, Koster, Philippot, Dethier, & David, 2013), en twee andere reviews op de effectiviteit van behandeling van tandarts angst (Gordon, Heimberg, Tellez, & Ismail, 2013; Wide Boman, Carlsson, Westin, & Hakeberg, 2013). De reviews van Gordon et al., 2013 en Wide Boman et al., 2013 zijn niet beoordeeld en besproken op review niveau, aangezien de meeste studies in deze reviews niet aan onze inclusiecriteria voldeden (de deelnemers voldeden niet aan de DSM criteria voor specifieke fobie (Willumsen, Vassend & Hoffart, 2001; Willumsen & Vassend, 2003), of studies waren geen strikte RCT's (Agdal, Raadal, Skaret, & Kvale, 2008; Thom, Sartory & Jöhren, 2000). De RCT's die wel binnen onze inclusiecriteria vielen zijn reeds beschreven in reviews met een bredere reikwijdte (Berggren & Linde, 1984; in de review van Choy et al., (2007) of volgden ook uit de zoekstrategie naar RCT's en zijn op RCT-niveau beschreven (Haukebo et al., 2008; Vika, Skaret, Raadal, Ost, & Kvale, 2009). Aanvullend aan de review van Choy et al. (2007), rapporteerden Wide Boman et al., (2013) ook de lange termijn effecten van Berggren & Linde (1984). Deze lange termijn effecten (Berggren, 1986) zullen aanvullend aan de resultaten van Choy et al. (2007) besproken worden.

In de twee bovengenoemde reviews, welke keken naar het brede spectrum van specifieke fobieën zijn RCT's geïnccludeerd tot halverwege 2007 (review van Wolitzky-Taylor et al., 2008) en tot en met eind 2005 (review van Choy et al., 2007). Daarom is aanvullend gezocht naar recente RCT's (vanaf 2005). Uit de eerder genoemde zoekstrategie (waarin is gezocht vanaf 2001) kwamen in totaal 1013 artikelen naar voren (zie bijlage 1). Wanneer we slechts kijken

naar de studies vanaf 2005 studies dan tellen we 805 artikelen. Uit deze 805 artikelen kwamen 109 artikelen door de eerste selectie heen; de overige 696 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: niet de juiste patiëntengroep (d.w.z. geen specifieke fobie) of geen gerandomiseerde effectstudie (RCT).

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Van de 109 artikelen die door de eerste selectie heen kwamen werden er 78 geëxcludeerd: 45 werden geëxcludeerd omdat de deelnemers niet voldeden aan de DSM criteria voor specifieke fobie, veertien omdat het geen RCT betrof, vier omdat het geen specifieke fobie betrof (Gallego, Emmelkamp, van der Kooij, & Mees, 2011; McCrone, Marks, Mataix-Cols, Kenwright, & McDonough, 2009; Rubin, Spates, Johnson, & Jouppe, 2009; Tillfors et al., 2008), vier aangezien geen aparte analyses waren gedaan naar specifieke fobie (Kok, van Straten, Beekman, & Cuijpers, 2014; Moldovan & David, 2014; Price & Anderson, 2007; Price, Anderson, Henrich, & Rothbaum, 2008), vijf aangezien de uitkomst geen angst betrof, maar kwaliteiten van de therapeut (Gega, Norman, & Marks, 2007), hersenactiviteit (Hauner, 2010; Lipka, Hoffmann, Miltner, & Straube, 2014; Straube, Glauer, Dilger, Mentzel, & Miltner, 2006) of tevredenheid met de behandeling (Stein et al., 2011), één aangezien het een studieprotocol betrof (Kok et al., 2012), drie omdat het een dissertatie betrof en geen volledige tekst kon worden verkregen (Cisler, 2010; Padrino-Barrios, 2013; Read, 2005), één RCT (Schmid-Leuz, Elsesser, Lohrmann, Jöhren, & Sartory, 2007) die is opgenomen in een recentere geïnccludeerde meta-analyse (Podiña et al., 2013) en één waarin de effectiviteit van Neuro Emotional Technique (NET) (Jensen & Ramasamy, 2009) werd onderzocht, waarvan door de werkgroep werd aangegeven dat dit in Nederland niet toegepast wordt.

In de 31 geïnccludeerde artikelen, die resultaten van RCT's beschreven, werd gekeken naar verschillende vormen en frequenties van exposurebehandeling (18 studies, (Andersson et al., 2009; Andersson et al., 2013; Bildt & van Hout, 2012; Elsesser, Wannemuller, Lohrmann, Jöhren, & Sartory, 2013; Haukebø et al., 2008; Kashdan, Adams, Read, & Hawk, Jr., 2012; Krijn, Emmelkamp, Olafsson, Schuemie, & van der Mast, 2007; Leutgeb, Schäfer, & Schienle, 2009; Mühlberger, Weik, Pauli, & Wiedemann, 2006; Raes, Koster, Loeys, & De Raedt, 2011; Rus-Calafell, Gutierrez-Maldonado, Botella, & Banos, 2013; Schienle, Schäfer, Hermann, Rohrmann, & Vaitl, 2007; Seim, 2012; Shibana, Pauli, & Mühlberger, 2013; Shibana, Brütting, Pauli, & Mühlberger, 2015; Tortella-Feliu et al., 2011; Vika et al., 2009; Wolitzky & Telch, 2009), EMDR (Doering, Ohlmeier, de Jongh, Hofmann, & Bisping, 2013; Triscari, Faraci, D'Angelo, Urso, & Catalisano, 2011), farmacotherapie (Alamy, Zhang, Varia, Davidson, & Connor, 2008) en de toegevoegde waarde van medicatie op exposure behandeling (9 studies beschreven in 10 artikelen).

Resultaten

In bijlage 4 staan de evidence tabellen van de geïnccludeerde reviews en meta-analyses en de beoordeling van hun kwaliteit. Waar mogelijk werd onderscheid gemaakt tussen resultaten welke gebaseerd zijn op vragenlijsten, gedragsmaten (Behavioral Avoidance Test) en fysiologische maten (zoals hartslag).

Exposure

EXPOSURE VS. WACHTLIJST

In een meta-analyse beschrijven Wolitzky-Taylor et al. (2008) de resultaten van 18 RCT's (N = 961) waarin exposurebehandeling is vergeleken met een wachtlijst controle groep. Over het geheel genomen bleek de behandeling met exposure een significant beter effect te hebben op de mate van angst dan de wachtlijst controle groep (cohen's $d = 1.05$; 95% BI = 0.91, 1.20; $p < 0.001$). Dit gold zowel wanneer de mate van angst werd gemeten d.m.v. een BAT (behavioral avoidance test) ($k = 13$, N = 499, cohen's $d = 1.16$; BI = 0.96, 1.36; $p < 0.001$) als door fobie-specifieke vragenlijsten ($k = 12$, N = 448, cohen's $d = 1.00$; BI = 0.79, 1.20; $p < 0.001$).

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's zijn nog 5 RCT's gevonden welke exposurebehandeling onderzochten in vergelijking tot een wachtlijst controlegroep (zie onderstaande tabel).

Drie studies onderzochten het effect van exposurebehandeling t.o.v. een wachtlijstcontrolegroep bij mensen met spinnenfobie. Kashdan et al. (2012) vergeleken een 1 uur durende exposure behandeling met een wachtlijst controlegroep en zagen een significant ($p < 0.01$) grotere afname van zelf gerapporteerde angst (gemeten middels de Fear of Spiders Questionnaire) in de interventie (52%) t.o.v. de controlegroep (5%). Schrikreactie werd gemeten d.m.v. electromyographic (EMG) activiteit vanaf onder elk oog, oftewel knipperen van de ogen. Schrikreactie n.a.v. verschillende plaatjes nam in de interventiegroep iets meer af dan in de controlegroep, maar dit verschil was niet significant ($p = 0.06$). Deelnemers in de controlegroep toonden op de nameting een verhoogde schrikreactie na het zien van spinnen plaatjes t.o.v. neutrale en positieve plaatjes, terwijl dit onderscheid niet meer te zien was bij de interventiegroep (er werden echter geen resultaten gepresenteerd over evt. significantie tussen de twee groepen).

Schienle et al. (2007) vergeleken een 4 uur durende exposurebehandeling (in het artikel CBT genoemd) met een wachtlijstcontrolegroep bij vrouwen met een spinnenfobie. Mensen die een exposurebehandeling waren na de behandeling in staat om een spin vast te houden (Behavioral Avoidance Test (BAT) score: 12.0 t.o.v. 4.4 op de voormeting) terwijl degenen in de wachtlijst groep op een meter afstand van de spin bleven staan (BAT: 5.2 t.o.v. 4.7 op de voormeting, toename in toenadering door interventie significant t.o.v. wachtlijst groep, $p < 0.001$). Tevens ervoeren de vrouwen die exposurebehandeling hadden ondergaan minder angstklachten (een lagere score op de Spider Phobia Questionnaire tijdens de nameting (M (SD): 5.6 (3.6)) t.o.v. 21.9 (1.7)) op de voormeting, terwijl de scores in de wachtlijstgroep op voor- versus nameting gelijk bleven (M (SD): 20.4 (2.2) t.o.v. 20.5 (2.2)); $p < 0.001$). Plaatjes van spinnen werden op de voormeting gelijk beoordeeld door de exposure als de wachtlijst controlegroep, terwijl degenen in de exposuregroep aangaven dat de plaatjes van spinnen op de nameting minder weerzin ($p < 0.001$), angst ($p = 0.004$), 'arousal' ($p < 0.001$), en paniek opriepen dan in de controlegroep ($p < 0.001$). Deze verschillen zagen de onderzoekers alleen bij de plaatjes van spinnen en niet bij plaatjes in de categorieën angst, weerzin en neutraal.

Ook Leutgeb et al., (2009) vergeleken een 4 uur durende exposurebehandeling (in het artikel CBT genoemd) met een wachtlijstcontrolegroep bij vrouwen met een spinnenfobie. Mensen die een exposurebehandeling hadden gevolgd waren veel meer in staat om een spin te naderen en aan te raken (Behavioral Avoidance Test (BAT) score: 10.3) dan mensen in de wachtlijst groep (BAT: 4.2, $p < 0.001$), en hadden minder angstklachten (een lagere score op de Spider Phobia Questionnaire tijdens de nameting (M (SD): 8.6 (4.0)) t.o.v. de voormeting, terwijl de scores in de wachtlijstgroep gelijk bleven (M (SD): 21.1 (4.1); $p < 0.001$). Plaatjes van spinnen werden op de voormeting gelijk beoordeeld door de exposure als de wachtlijst controlegroep, terwijl degenen in de exposuregroep plaatjes van spinnen op de nameting als minder weerzinwekkend, angstaanjagend, 'arousing' en positiever beoordeelden dan in de controlegroep ($p < 0.001$). Er werden echter geen significante verschillen gevonden tussen de exposure en wachtlijstgroep op de trait-scale van de State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) en de Questionnaire for the Assessment of Disgust Sensitivity (QADS).

In de studie van Wolitzky & Telch (2009) werden vier groepen met elkaar vergeleken bij mensen met acrofobie (hoogtevrees). Er werd een significant verschil gevonden tussen de groep die alleen exposure behandeling kreeg en de wachtlijst groep op de Acrophobia Questionnaire (AQ) $p < 0.01$ en een marginaal verschil op de Behavioral Avoidance Test t.a.v. angst (BAT Fear) $p < 0.10$, maar niet op hartslag. Tijdens follow-up metingen een maand na de behandeling werden geen significante verschillen tussen exposure en wachtlijstgroep gevonden.

Haukebo et al. (2008) onderzochten het effect van 1 en 5 sessies exposurebehandeling vergeleken met een wachtlijstcontrolegroep bij mensen met tandartsfobie. In de analyses waarin behandeling is vergeleken met een wachtlijstcontrolegroep zijn de deelnemers van de 1 en 5 sessie-durende behandelingen samengenomen (de verschillen tussen 1 en 5 sessies zijn

niet apart vergeleken met WL, maar wel ten opzichte van elkaar en zullen hieronder besproken worden onder het kopje 'Aantal sessies exposure'). Er was een significante verbetering in de Behavioral Avoidance Test (BAT) op de nameting t.o.v. de voormeting voor de exposuregroepen t.o.v. de wachtlijst controle groep ($p < 0.001$), tevens was er een dergelijk toename van positieve gedachten ($p < 0.01$), een afname van negatieve gedachten ($p < 0.001$), een afname van maximale niveau van angst ($p < 0.001$), en van angstklachten gemeten met zowel de Dental Fear Survey ($p < 0.001$), de Dental Anxiety Scale ($p < 0.001$), als de Dental Belief Scale-R ($p < 0.05$).

Samenvattend, in overeenstemming met aanbevelingen uit de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) laat een meta-analyse van 18 RCT's met een grote N (totaal: 961) sterke effecten zien van exposurebehandeling ten opzichte van wachtlijst controlegroepen in de behandeling van specifieke fobie. Ook recente RCT's laten, net als deze meta-analyse, significante effecten zien ten gunste van exposurebehandeling. De studie van Wolitzky & Telch (2009) laat minder duidelijke effecten zien, het is echter onduidelijk of dit te wijten valt aan het type specifieke fobie (acrofobie) of de duur van de behandeling (6 maal 6 minuten t.o.v. 4 uur in de meeste andere recente studies). Ook de studie van Kashdan et al. (2012) laat niet op alle uitkomstmaten duidelijke effecten zien, ook dit is mogelijk te verklaren door de korte behandelduur. Deze sterke resultaten dienen voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Ten eerste zijn alleen resultaten gemeten direct of kort (een week/maand) na de behandeling. Of exposure behandeling op lange termijn effectief is, wordt uit deze studies niet duidelijk. Ten tweede is in veel studies niet duidelijk welke randomisatieprocedure gevolgd is. Tevens is geen blinding toegepast, maar dat is ook niet mogelijk bij psychotherapieonderzoek. In de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn echter ook RCT's meegenomen onder populaties die niet of niet volledig voldeden aan het DSM-criterium, ofwel deelnemers hadden minder ernstige klachten, waardoor mogelijk makkelijker/ moeilijker resultaten te vinden zijn. Bovendien zijn 'fixed-effect' modellen gebruikt terwijl een random effect model gebruikelijker zou zijn geweest voor de meta-analyses. In een 'fixed-effect' model wordt namelijk geen rekening gehouden met verschillen tussen studies en worden kleinere betrouwbaarheidsintervallen berekend, waardoor sneller significante effecten worden gevonden. Tot slot blijkt in de meta-analyses sprake van heterogeniteit ($p < 0.001$) terwijl de mate van heterogeniteit (I^2) niet is gerapporteerd. In een poging de heterogeniteit te verklaren zijn moderatie-analyses uitgevoerd, er is echter niet gerapporteerd in hoeverre de geanalyseerde moderatoren de heterogeniteit tussen studies verklaren (uitkomsten van moderatie-analyses komen later ter sprake bij 'aantal sessies exposurebehandeling'). Moderatie-analyses naar type exposurebehandeling werden niet vermeld, terwijl bij 4 van de 18 studies virtuele realiteit exposure behandeling of een combinatie van in-vivo en virtuele exposure werd toegepast. Onderscheid tussen de verschillende vormen van exposurebehandeling werd in de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) niet gedaan. Reviews welke de effectiviteit van VRET onderzochten konden niet worden geïnccludeerd aangezien zij studies van verschillende kwaliteit includeerden en naast specifieke fobie ook RCT's naar verschillende angststoornissen of andere angststoornissen dan specifieke fobie meenamen in hun analyses (Powers & Emmelkamp, 2008; Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010). Exposure zowel in vivo als imaginair zijn de meest effectieve interventies bij de specifieke fobie. Exposure in vivo is de meest onderzochte en toegepaste vorm van exposure. Directe vergelijking tussen in vivo en imaginaire exposure ontbreekt vooralsnog.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Mean (age (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Haukebo et al., 2008 (Dental)	1 or 5 session in-vivo exposure	WL	Norway	34.9 (10.5)	65%	-	10, 10, 20 (40)
2. Kashdan et al., 2012 (Spider)	Exposure in-vivo (very brief: 1h)	WL (1 h magazine reading)	U.S.	I:22.8 (6.2) C: 22 (7.2)	84%	-	16, 16 (32)

3. Leutgeb et al., 2009 (Spider)	One session (4h) in vivo exposure (in artikel CBT genoemd)	WL (no treatment)	Austria	I:26.0 (6.6) C:28.8 (10.7)	100%	1 wk	22, 23 (45)
4. Schienle et al., 2007 (Spider)	One session (4h) in vivo group exposure and modeling (in artikel CBT genoemd)	WL (no treatment)	Austria	I:27.2 (9.2) C:24.3 (2.0)	100%	-	14, 12 (26)
5. Wolitzky & Telch, 2009 (Acrophobia)	Six 6-min sessions of in vivo exposure	WL (no treatment)	U.S.	20.1(18-64) **	69%**	1 mo	28, 11 (39)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting); **% of total sample (n=88) including 4 conditions.

EXPOSURE VERSUS PLACEBO

In een meta-analyse beschrijven Wolitzky-Taylor et al. (2008) de resultaten van 5 RCT's (N = 316) waarin (voornamelijk in-vivo) exposurebehandeling is vergeleken met een placebobehandeling. Placebobehandeling bestond bijvoorbeeld uit foto's van vlinders in plaats van foto's van spinnen, het kijken van een natuurfilm met daarbij de (misleidende) uitleg dat de film niet-merkbare boodschappen bevatte die angst voor het gevreesde object zouden doen afnemen, vrije associatie over gebeurtenissen in de jeugd, informatieve sessies over fobieën en audio-photoc stimulation (APS) (d.w.z. het toedienen van geluids- of lichtprikkels). Over het geheel genomen bleek de behandeling met exposure een significant beter effect te hebben op de mate van angst dan de placebo groep (cohen's d = 0.48 (95% BI = 0.25, 0.72), $p < 0.001$) direct na de behandeling. Slechts 2 van de 5 studies rapporteren uitkomsten op langere termijn (exacte termijn is niet duidelijk uit de review). Deze 2 studies blijken op de vervolgmetingen nog steeds een significant beter effect te vinden van exposure t.o.v. placebo over het geheel van uitkomsten (composiet van alle uitkomsten) ($k = 2$, $N = 210$, cohen's d = 0.80 (95% BI = 0.50, 1.09), en ook wanneer dit werd geanalyseerd voor uitkomsten gemeten d.m.v. BAT ($k = 2$, $N = 130$, cohen's d = 0.68 (95% BI = 0.30, 1.07), er werden echter geen aparte uitkomsten gerapporteerd voor uitkomsten gemeten d.m.v. vragenlijsten.

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's is één RCT gevonden welke exposurebehandeling onderzocht in vergelijking tot een placebo controlegroep (zie onderstaande tabel).

In de RCT van Wolitzky & Telch (2009) werden vier groepen met elkaar vergeleken. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groep die alleen exposure behandeling kreeg en de placebo groep (bestaande uit audio-photoc stimulation) op de Behavioral avoidance test t.a.v. angst (BAT Fear), op hartslag en op de Acrophobia questionnaire (AQ). Ook tijdens de nameting een maand na de behandeling werden geen significante verschillen tussen exposure en placebo behandeling gevonden.

Deze resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat in de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) sprake is van heterogeniteit ($p < 0.001$), er een fixed effect model is gebruikt (een random effect model zou gebruikelijk zijn geweest) en studies zijn geïnccludeerd die zich niet beperkten tot patiënten die aan alle DSM-criteria voor specifieke fobie voldeden. Lange termijn effecten lijken veelbelovend, maar zijn gebaseerd op resultaten van slechts 2 van de 5 studies. In tegenstelling tot de veelbelovende resultaten uit de meta-analyse laat een recente RCT geen significant gunstiger effect zien voor de exposurebehandeling vergeleken

met de placebogroep. Het is onduidelijk waar dit aan te wijten valt. Het merendeel van de studies onderzocht in-vivo exposure t.o.v. placebo, 1 studie in de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) echter vergeleek imaginaire exposure (systematische desensitisatie) met placebo. Door het geringe aantal studies en aangezien geen aparte meta-analyse of moderatie-analyse is gedaan naar het specifieke effect van in-vivo exposure ten opzichte van placebo (of van imaginaire exposure versus placebo), kunnen geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van in-vivo exposure behandeling in het bijzonder versus placebo, maar beperkt bovenstaande conclusie zich tot exposurebehandeling in het algemeen.

Reference (phobia type)	Interventio n	Control	Countr y	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T)) *
1. Wolitzky & Telch, 2009 (Acrophobia)	Six 6-min sessions of in vivo exposure	Placebo (audio-photostimulation)	U.S.	20.1(18-64) **	69%**	1 month	28, 25 (53)

*I = Intervention; C = control; T = Total; FU = follow-up time (naming); **% of total sample (n=88) including 4 conditions.

EXPOSURE VERSUS NON-EXPOSURE (ACTIVE CONTROL)

In een meta-analyse beschrijven Wolitzky-Taylor et al. (2008) de resultaten van 10 RCT's (vermoedelijk N = 80; dit wordt in de meta-analyse onduidelijk gerapporteerd) waarin verschillende vormen van exposurebehandeling (in-vivo exposure, applied tension, virtual reality exposure, desensitization en negative practice) zijn vergeleken met andere actieve psychotherapeutische behandelingen (zoals relaxatie, spannings-(tension) technieken alleen en cognitieve therapie). Over het geheel genomen (k=10) bleek de behandeling met exposure een significant beter effect te hebben op de mate van angst dan andere behandelingen (cohen's d = 0.44 (95% BI = 0.28, 0.60), p < 0.001). Dit geldt zowel wanneer de mate van angst werd gemeten door middel van een BAT (behavioral avoidance test) (k = 5, N = 236, cohen's d = 0.38 (95% BI = 0.12, 0.63), p < 0.01, geen significante heterogeniteit) als door fobie-specifieke vragenlijsten (k = 9, N = 330, cohen's d = 0.51 (95% BI = 0.28, 0.73), p < 0.001, Q=24.09, p < 0.05, dat wil zeggen dat er sprake is van heterogeniteit tussen studies). Op lange termijn lijken deze kleine effecten behouden te blijven (k = 7, N = 461, cohen's d = 0.35 (95% BI = 0.16, 0.54), p < 0.001, Q=31.21, p < 0.05, dus er is sprake van heterogeniteit tussen studies).

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's zijn geen additionele RCT's gevonden welke exposurebehandeling onderzochten in vergelijking tot een andere actieve behandeling.

Kortom, in overeenstemming met aanbevelingen uit de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2003) laat een meta-analyse nu zien dat exposure behandeling een groter effect heeft dan andere vormen van behandeling. Deze resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat tussen de studies die gerapporteerd hebben op basis van vragenlijsten (k=9) sprake is van heterogeniteit (p < 0.05), er 'fixed effect' modellen zijn gebruikt (een random effect model zou gebruikelijk zijn geweest) en studies zijn geïnccludeerd die zich niet beperkten tot patiënten die aan alle DSM-criteria voor specifieke fobie voldeden. Op lange termijn lijken deze kleine effecten behouden te blijven. Deze lange termijn resultaten zijn echter gebaseerd op een aantal heterogene studies en het betrouwbaarheidsinterval overlapt het klinisch niet-relevante gebied.

AANDACHTSRICHTING TIJDENS EXPOSURE

In een meta-analyse welke heel specifiek gericht was op de richting van de aandacht gedurende exposure behandeling, namelijk 1) gericht op het gevreesde object/ situatie (focus), 2) afleiding van het gevreesde object/ situatie (distracted) of 3) onbepaald (uninstructed)

werden 7 van de 15 RCT's uitgevoerd onder een klinisch sample (Podiña et al., 2013). De overige 8 RCT's worden hier buiten beschouwing gelaten, aangezien deze studies zijn uitgevoerd onder groepen die niet voldeden aan de DSM criteria voor specifieke fobie (zogenaamde analoge groepen). Binnen de klinische sample (en ook wanneer analoge samples eveneens werden geïnccludeerd) vond men ten aanzien van distress (samenvoeging van vragenlijsten omtrent algemene angst, specifieke angst en algemene distress gemeten middels bijvoorbeeld de SUDS (Subjective Units of Discomfort Scale)) geen significante verschillen tussen exposure met aandachts-afleiding en exposure met gerichte aandacht op de post-test ($k=6$, $N=225$, $g = 0.427$ (95% BI = -0.183, 1.037), er is sprake van heterogeniteit $Q = 23.881$, $p < 0.000$) en op de vervolgmeting na 1-4 weken ($k=5$, $N =$ onduidelijk, $g = 0.351$ (-0.471, 1.173), er is sprake van heterogeniteit tussen studies $Q = 23.373$, $p < 0.000$). Ook werden binnen de klinische groepen geen significante verschillen gevonden tussen afleiding en gerichte aandacht met gedragsmaten (Behavioral Avoidance Tests) op de directe nameting ($k = 2$, $N = 87$, $g = 0.750$ (95% BI = -0.981, 2.481). Ook hier was sprake van heterogeniteit tussen de studies ($Q = 12.202$, $p < 0.000$). Er waren te weinig studies om aparte analyses uit te voeren naar klinische groepen met betrekking tot fysiologische uitkomstmaten.

Kortom, het geringe aantal studies dat uitgevoerd is onder klinische groepen laat geen significant verschil zien tussen exposure gericht op het afleiden van de aandacht van het gevreesde object, of juist het richten van de aandacht op het gevreesde object tijdens exposurebehandeling.

AANTAL SESSIES EXPOSURE

In een meta-analyse vonden Wolitzky-Taylor et al. (2008) geen significant beter effect van 5 versus 1 sessie exposure (voornamelijk bestaande uit in-vivo exposure en bij een enkele studie bestaande uit 'applied tension') ($k=4$, $N = 194$, $d = 0.11$ (95% BI = -0.17, 0.39), geen significante heterogeniteit). Dit geldt zowel wanneer de mate van angst werd gemeten met fysiologische maten (zoals hartslag) ($k = 2$, $N = 62$, cohen's $d = 0.003$ (95% BI = -0.50, 0.50)), als door fobie-specifieke vragenlijsten ($k = 4$, $N = 110$, cohen's $d = 0.23$ (95% BI = -0.14, 0.61)). Ook op lange termijn vonden zij geen significant verschil ($k=4$, $N = 194$, $d = 0.15$ (95% BI = -0.10, 0.47)). Moderatie analyses, echter, lieten zien dat meer sessies een voorspeller is van gunstiger uitkomsten, zowel voor exposure behandeling, als voor alle typen behandeling vergeleken met wachtlijst controlegroepen.

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's zijn nog 2 RCT's gevonden welke 5 sessies exposurebehandeling vergeleken met 1 sessie (Haukebø et al., 2008; Vika et al., 2009).

Haukebø et al. (2008) onderzochten het effect van 5 versus 1 sessies exposurebehandeling versus een wachtlijstcontrolegroep bij mensen met tandartsfobie. Na 5 weken wachtlijst, werden deelnemers aan deze controleconditie willekeurig toegewezen aan één van de 2 interventiegroepen. Vragenlijsten en Behavioral Avoidance Test (BAT) werden vooraf, een week na de behandeling en een jaar na de behandeling afgenomen. Er was een significante verbetering in de Behavioral Avoidance Test (BAT) op de nametingen vergeleken met de voormeting voor beide exposuregroepen, zowel een week als een jaar na de behandeling, er was geen verschil tussen de verschillende interventiegroepen (5 of 1 sessies). Ook de afname van negatieve gedachten, de toename van positieve gedachten en de afname van het maximale niveau van angst na de behandeling verschilde niet tussen de interventiegroepen. Behandeling bestaande uit 5 sessies leidde wel tot grotere afname van angstklachten dan behandeling middels 1 sessie gemeten met alle drie de vragenlijsten (Dental Fear Survey, Dental Anxiety Scale, Dental Belief Scale-R), een week na de behandeling. Deze verschillen waren na een jaar echter niet meer zichtbaar. 30 van de 39 deelnemers bezochten gedurende het jaar na de behandeling een tandarts. Er waren geen verschillen tussen beide interventiegroepen in het aantal tandartsbezoeken, of het aantal negatieve of positieve gedachten tijdens zo'n bezoek. Een sessie is mogelijk dus al voldoende om mensen met tandartsfobie terug te doen keren naar tandartszorg.

Vika et al. (2009) vergeleken 5 met 1 sessie exposurebehandeling ter behandeling van intra-orale-injectie-fobie. Angstklachten en vermijding werden gemeten met de Dental Anxiety Scale (DAS), Behavioral Avoidance Test (BAT), tandartsbezoek gedurende het jaar na behandeling, en Injection Phobia Scale-Anxiety. Het enige verschil tussen de verschillende interventiegroepen (1 of 5 sessies) was een lagere score op angstklachten gemeten met de DAS voor de 5 sessie groep een jaar na behandeling. Verder werden geen verschillen gevonden tussen 5 of 1 sessies exposure. Aangezien er weinig verschillen blijken tussen exposurebehandeling bestaande uit 5 of 1 sessies, rijst de vraag of 1 sessie voldoende is ter behandeling van specifieke fobie.

Kashdan et al. (2012) vergeleken een 1 uur durende exposure behandeling met een wachtlijst controlegroep en zagen een significant ($p < 0.01$) grotere afname van zelf gerapporteerde angst (gemeten middels de Fear of Spiders Questionnaire) in de interventie (52%) vergeleken met de controlegroep (5%). Schrikreactie werd gemeten met electromyographic (EMG) activiteit vanaf onder elk oog, ofwel knipperen van de ogen. Schrikreactie naar aanleiding van de verschillende plaatjes nam in de interventiegroep iets meer af dan in de controlegroep, maar dit verschil was niet significant ($p = 0.06$). Deelnemers in de controlegroep toonden op de nameting een verhoogde schrikreactie na het zien van spinnen plaatjes vergeleken met neutrale en positieve plaatjes, terwijl dit onderscheid niet meer te zien was bij de interventiegroep (er werden echter geen resultaten gepresenteerd over eventuele significantie tussen de twee groepen).

Uitkomsten uit deze studie moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd aangezien risk of bias hoog is. Er is namelijk weinig bekend over de effectiviteit van een enkele, korte exposuresessie versus wachtlijst controlegroep. In de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) wordt genoemd dat een enkele sessie van 2-3 uur mogelijk even effectief is als een serie van 4-8 sessies van één uur. Het is echter nog onduidelijk wat het effect is van een lange versus een korte sessie, aangezien deze niet direct met elkaar vergeleken zijn.

De resultaten zijn tegenstrijdig. Enerzijds concluderen de studies die 5 sessies vergeleken met 1 sessie exposurebehandeling dat 1 sessie exposurebehandeling voor de meeste mensen met een specifieke fobie (zoals claustrofobie en tandartsfobie) voldoende is om angstklachten dusdanig te verminderen dat bijvoorbeeld tandartsbezoeken weer aangegaan kunnen worden. Anderzijds laten moderatie-analyses (Wolitzky-Taylor et al. (2008) zien dat meer sessies een voorspeller is van gunstiger uitkomsten van exposurebehandeling. Concluderend is er weinig bekend over de optimale duur van exposurebehandeling.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
5 vs 1 session							
1. Haukebo et al., 2008 (Dental)	5 session in vivo exposure	1 session in vivo exposure	Norway	34.9 (10.5)	65%	1 yr	16, 19 (35) (FU assessment: 15, 16 (31))
2. Vika et al., 2009 (Dental)	5 session in vivo exposure	1 session in vivo exposure	Sweden	32.5 (12.2)	?	1 yr	27, 28 (55) (FU: 45)
1 session vs WL							
3. Kashdan et al., 2012 (Spider phobia)	Exposure (very brief: 1h)	WL (1 h magazine reading)	U.S.	I: 22.8 (6.2) C: 22 (7.2)	84%	-	16, 16 (32)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

VARIANTEN OP EXPOSURE IN VIVO

Naast het variëren met het aantal sessies in exposurebehandeling, zijn vijf studies uitgevoerd die exposurebehandeling onderzochten in vergelijking tot een uitgebreidere exposurebehandeling bijvoorbeeld door de exposure plaats te laten vinden in verschillende contexten, gedoseerd, of met toevoeging van angst-reactivering voorafgaand aan exposure of overexposure (zie onderstaande tabel). Deze vormen van uitbreiding van exposurebehandeling worden niet genoemd in de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013), noch in de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008). De vijf recente RCT's zullen hieronder besproken worden.

In de studie van Wolitzky & Telch (2009) werden vier groepen met elkaar vergeleken. Overexposure, bestaande uit exposure met extra opdrachten die toenamen in moeilijkheidsgraad (zoals het dichthouden van de ogen op de rand van een steeds hogere verdieping van een parkeergarage tot het afrennen op de reling met gesloten ogen en handen achter de rug) werd vergeleken met reguliere exposure behandeling, bestaande uit het betreden van steeds een hoger platform op verschillende verdiepingen van een parkeergarage. Er werden significant betere resultaten behaald voor de groep die overexposure kreeg ten opzichte van de groep die uitsluitend een reguliere exposure behandeling kreeg op zowel de Behavioral avoidance test wat betreft angst (BAT Fear) ($p < 0.001$ direct na de behandeling en $p < 0.01$ een maand na de behandeling), als op de Acrophobia questionnaire (AQ) ($p < 0.01$ direct na de behandeling en $p < 0.001$ een maand na de behandeling). Er werden geen significante verschillen gevonden in hartslag.

Seim (2012) vergeleek in zijn dissertatie in-vivo exposurebehandeling bestaande uit 1) continue, ononderbroken perioden van exposure met 2) een sessie bestaande uit heel veel, zeer korte (5-120 seconden durend) exposure momenten. Beide vormen van exposure waren even effectief in het verminderen van vermijding, gevoelens van angst (Snake Questionnaire, Snake Fears Scale, Spider Questionnaire en Spider Fears Scale), percepties van dreiging en fobie-specifieke cognities, tussen de voor en de nameting en deze effecten bleven een week na behandeling behouden. Zowel binnen als tussen de groepen was geen verandering in hartslag te zien door de behandeling. Continue exposure kostte minder totale sessie-tijd en leidde tot lagere angst scores tussen de sessies, terwijl er minder uitval was onder de deelnemers aan de gedoseerde exposure groep. Die laatste groep volgde procedures beter op en vertoonden minder veiligheid zoekend gedrag tijdens de behandeling. Respons op de vragenlijst 3 maanden na de behandeling ($n=7$) was te laag om conclusies aan te verbinden.

Bildt en van Hout (2012) onderzochten het toegevoegde effect van een 'logboek positieve ervaringen' aan een exposure in vivo behandeling voor tandartsfobie. Deelnemers aan de interventiegroepen werden na iedere sessie gestimuleerd om hun positieve ervaringen op te schrijven en tussen de sessies door te lezen, terwijl bij de controlegroep na elke sessie slechts een neutrale mondelinge evaluatie plaatsvond. Voorafgaand aan de 5^e sessie vond een nameting plaats, tijdens welke een significante verbetering werd gezien in de Dental Anxiety Scale (DAS), de korte vragenlijst Angst Tandheelkundige Behandeling (K-ATB) en de Anxiety Score (AS) voor de interventie versus de controlegroep vergeleken met de voormeting. Het sterkste effect van het logboek trad op tussen de intake en de derde sessie. Dit is opmerkelijk aangezien pas vanaf de derde sessie begonnen werd met de daadwerkelijke exposurebehandeling. Patiënten werden als klinisch relevant verbeterd beschouwd bij een daling van angst van 2 SD's, dit gold voor 95,4% van de deelnemers in de interventiegroep en 69,2% in de controlegroep voor de DAS en respectievelijk 81,8% en 65,4% voor de K-ATB.

Twee van de 3 RCT's laten een gunstig effect zien van varianten op in-vivo exposurebehandeling: 1) Overexposure bij mensen met acrofobie had een gunstig effect op de mate van angst gemeten middels vragenlijsten en 'Behavioral avoidance test', maar niet middels het meten van hartslag; en 2) Een logboek positieve ervaringen lijkt van toegevoegde waarde aan exposurebehandeling bij tandartsfobie. In de derde RCT leidde een continue periode exposure tot dezelfde vermindering van angst en vermijding als een serie van heel veel

zeer korte perioden van exposure. Deze resultaten dienen echter voorzichtig geïnterpreteerd te worden, aangezien studies heel divers zijn en voor elk type slechts 1 RCT is uitgevoerd.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (Mean (SD/range))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
In-vivo exposure							
1. Wolitzky & Telch, 2009 (Acrophobia)	Six 6-min sessions of in vivo exposure + oppositional actions	Six 6-min sessions of in vivo exposure only	U.S.	20.1 (18-64) **	69%**	1 mth	28, 28 (56)
2. Seim, 2012 (Snake or spider)	Dosed in-vivo exposure	Prolonged in-vivo exposure	U.S.	23.6 (18-57)	71%	1 wk	12, 12 (24)
3. Bildt & van Hout, 2012 (Dental)	4 sessies in-vivo exposure behandeling met na elke sessie positieve, schriftelijke evaluatie middels "Logboek positieve ervaringen"	4 sessies exposurebehandling met na elke sessie mondelinge evaluatie.	Netherlands	29.4 (18-63)	58%	-	12, 16 (48)

*I = Intervention; C = control; T = Total; FU = follow-up time (naming); **% of total sample (n=88) including 4 conditions.

VIRTUELE REALITEIT EXPOSURE (VRET)

Zoals bij exposure in het algemeen hierboven al is genoemd, kan op basis van huidig onderzoek geen onderscheid gemaakt worden tussen de effectiviteit van exposure in-vivo vergeleken met virtuele exposure. Ondanks het onderscheid dat gemaakt wordt tussen in vivo exposure en non in vivo exposure, is in de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) geen aparte analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van VRET versus WL en/of placebo. Wel kunnen we zeggen dat er meer evidentie bestaat voor de effectiviteit van exposure in vivo vergeleken met andere vormen van exposure, aangezien exposure in vivo vaker is onderzocht middels RCT's. Reviews welke de effectiviteit van VRET onderzochten konden niet worden geïnccludeerd aangezien zij studies van verschillende kwaliteit includeerden en naast specifieke fobie ook RCT's naar verschillende angststoornissen of andere angststoornissen dan specifieke fobie meenamen in hun analyses (Powers & Emmelkamp, 2008; Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010). Wij vonden geen recente RCT's (na de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al., 2008) naar de effectiviteit van VRET versus WL of placebo. Wel werden verschillende varianten van VRET onderling vergeleken in recente RCT's. Deze zullen hieronder besproken worden.

VARIANTEN OP VIRTUELE REALITEIT EXPOSURE

Shiban et al. (2013) vergeleken VRET in meerdere contexten versus een enkele context en zagen een daling in spinnenangst (onduidelijk welke vragenlijst), gedragsmaten en mate van huidgeleiding in beide groepen, maar sterker in de groep die VRET in verschillende contexten kreeg aangeboden dan in de groep die VRET in een enkele context ontving. Dit effect werd ook gezien voor de BAT, waarbij spinnenangst met een daadwerkelijke (niet virtuele) spin werd getest. De onderzoekers pleiten voor VRET bestaande uit blootstelling aan het gevreesde object in meerdere contexten. Dit resultaat moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden aangezien de laatste meting onderdeel was van de exposurebehandeling en geen nameting plaats vond. Bovendien zijn de conclusies gebaseerd op een enkele kleine RCT.

Shiban et al. (2015) onderzochten het effect van angst-reactivering 10 minuten voor VRET, gebruik makend van een virtuele spin of placebo (virtuele plant). Beide groepen hadden evenveel baat bij de behandeling en verschilden onderling niet in zelf gerapporteerde angst en BAT. Effecten binnen en tussen beide groepen op de mate van huidgeleiding waren niet significant. Een week na de directe nameting volgde een sessie in-vivo exposure en na 6 maanden nog een nameting waarop effecten behouden bleven, maar nog steeds geen verschillen tussen de groepen zichtbaar waren.

VRET in meerdere contexten, versus VRET in een enkele context, had een gunstig effect op de mate van angst. Angst reactivering 10 minuten voor VRET lijkt geen toegevoegd effect te hebben op de mate van angst, vergeleken met VRET alleen. Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, aangezien voor elk type slechts 1 RCT is uitgevoerd.

Refere rence (phobia type)	Interventio n	Control	Count ry	Age (Mean (SD/ range))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
Virtual reality exposure							
1. Shiban et al., 2013 (Spider)	VRET multiple contexts	VRET single contexts	Germany	28 (9.8)	100%	-	15, 15 (30)
2. Shiban et al., 2015 (Spider)	VRE prior to VRET + in vivo exp	Placebo VRE prior to VRET + in vivo exp	Germany	31.1 (10.8)	?	6 mths	17, 15, (32)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

DE TOEGEVOEGDE WAARDE VAN COGNITIEVE BENADERING OP EXPOSURE

Alhoewel veel gedragstherapeutisch geschoolde therapeuten gewend zijn om cognitieve technieken te gebruiken in exposurebehandeling wordt in de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) genoemd dat enkele studies uitwijzen dat toevoeging van een cognitieve component aan exposure in vivo geen meerwaarde heeft. In een meta-analyse beschrijven Wolitzky-Taylor et al. (2008) de resultaten van 5 RCT's (N = 200) waarin exposurebehandeling is vergeleken met exposurebehandeling uitgebreid met een cognitieve component. Over het geheel genomen bleek de toevoeging van een cognitieve component geen significant beter effect te hebben op de mate van angst dan de groep die alleen een exposurebehandeling kreeg (cohen's d = 0.17 (95% BI = -0.09, 0.44). Dit gold zowel wanneer de mate van angst werd gemeten met een BAT (behavioral avoidance test) (k = 5, N = 125, cohen's d= 0.25 (95% BI = -0.11, 0.60) als met fobie-specifieke vragenlijsten (k = 3, N = 75, cohen's d= 0.22 (95% BI = -0.24, 0.68). Ook op lange termijn werd geen significant beter effect gevonden van uitbreiding van een cognitieve component (k = 3, N = 125, cohen's d= 0.14 (95% BI = -0.21, 0.49).

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's zijn nog 3 RCT's gevonden welke de toegevoegde waarde van een cognitieve component aan exposurebehandeling onderzochten in vergelijking tot exposurebehandeling alleen (zie onderstaande tabel).

Raes et al. (2011) vergeleken een exposure behandeling plus cognitieve technieken met pure exposure bij mensen met een spinnenfobie. Er werden ten opzichte van de voormeting geen verschillen gevonden tussen de groepen op verschillende vragenlijsten (Fear of Spiders Questionnaire (FSQ) en Spider Phobia Questionnaire (SPQ) direct na de behandeling (p 's > 0.14) en een maand na de behandeling (p 's > 0.89)). Beide vormen van exposure behandeling waren even effectief en effecten werden in beide groepen verklaard (gemedieerd) door cognitieve verandering. Dus cognitieverandering zou het effect van exposurebehandeling verklaren zelfs wanneer de behandeling hier niet expliciet op gericht is. Dit is in overeenstemming met de MDR Angststoornissen waarin wordt genoemd dat zogenaamde hulpinterventies welke doorgaans bij exposurebehandeling worden ingezet zoals coping, modelleren en geruststellende informatie verstrekken over de fobische prikkel in feite als cognitieve elementen binnen een exposurebehandeling kunnen worden gezien.

Krijn et al. (2007) vergeleken groepen die in verschillende volgorde 2 sessies exposure behandeling (Virtual Reality Exposure Therapy) kregen en 2 sessies VRET met cognitieve therapie in de vorm van 'coping self-statements' (vervangen van negatieve gedachten ten aanzien van de ervaren angst voor neutrale gedachten voor en tijdens exposure behandeling) en vonden geen significante verschillen direct na de behandeling ($p = 0.10$) en een maand na de behandeling ($p = 0.46$). Op een tussenliggende meting waarop de ene groep alleen VRET en de andere groep VRET + coping self-statements hadden ontvangen werd in beide groepen een vermindering van angst, vermijding, en negatieve houding voor hoogten gezien.

Elsesser et al. (2013) onderzochten het effect van een herinneringsopdracht één week na blootstelling aan een video van een tandartsafpraak met de opdracht zich een tandartsafpraak voor te stellen, versus placebo (bestaande uit herinneren van dagelijkse activiteiten) een week na exposurebehandeling. De herinneringsopdracht bleek na afloop van de behandeling effectiever versus de controlegroep met betrekking tot vermijding ($p < 0.04$), maar niet wat betreft hartslag of angst gemeten met verschillende vragenlijsten omtrent angst, depressie en tandartsangst in het bijzonder. In beide groepen werd op de nameting een significante daling van angstklachten (gemeten middels een reeks aan vragenlijsten) gezien vergeleken met de voormeting.

In overeenstemming met de MDR angststoornissen, wordt geen meerwaarde gevonden van toevoeging van een cognitieve component aan exposurebehandeling.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Raes et al., 2011 (Spider phobia)	Cognitive behavioral/ behavioral experiment (including in vivo exposure)	In vivo exposure without any reference to cognitive change	Belgium	21.7 (5.3)	87.1%	1 mth	15, 16 (31)
2. Krijn et al., 2007 (Acrophobia)	Coping self- statement (Cognitive therapy) + VRET	VRET only	The Netherlands	50.5 (9.4)	46%	6 mths	12, 14 (26)

3. Elsesser et al., 2013 (Dental phobia)	Exposure + mental retrieval of treatment context	Exposure + recall daily activities (placebo)	Germany	36 (10.9)	58%	1 wk	36, 36 (72)
--	--	--	---------	-----------	-----	------	-------------

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting); VRET = Virtual Reality Exposure Therapy

FACE-TO-FACE VERSUS E-HEALTH EXPOSURE IN VIVO

In de review van Wolitzky-Taylor et al. (2008) zijn RCT's tot 2006 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar recentere RCT's zijn twee RCT's gevonden welke in vivo exposure onderzochten in vergelijking tot non in-vivo exposure. Beide studies vergeleken een enkele sessie in-vivo exposure door een therapeut met zelf-hulp exposure via internet met begeleiding door een therapeut via e-mail, bestaande uit leesmateriaal en opdrachten zoals het verzamelen van spinnen of bezoeken van een dierentuin. De ene studie deed dit onder mensen (grotendeels universitaire studenten) met een slangenfobie (Andersson et al., 2013) en de andere bij een vergelijkbare groep mensen met een spinnenfobie (Andersson et al., 2009).

Andersson et al. (2009) vonden een afname van angstklachten in beide groepen gemeten met de SPQ (Spider Phobia Questionnaire), de FSS-III (Fear Survey Schedule-III) op zowel de nameting direct na behandeling als een jaar na de behandeling. Tussen de groepen werden geen verschillen gevonden op de vragenlijsten en op de BAT, met één uitzondering dat op de nameting direct na behandeling vaker een klinisch significante verbetering optrad na in-vivo exposure versus internetbehandeling (85,7 versus 46,2%) na een jaar was dit verschil niet meer significant (72.7% versus 66.7%). Er werden geen significante verschillen gemeten tussen en binnen groepen op de Beck's Anxiety Inventory (BAI).

Andersson et al., 2013 lieten zien dat zowel in-vivo exposurebehandeling als zelf-hulp via internet leidde tot een flinke daling van angstklachten bij slangenfobie. Zij vonden een afname van angstklachten in beide groepen gemeten met de SNAQ (Snake Phobia Questionnaire), de FSS-III (Fear Survey Schedule-III) op zowel de nameting direct na behandeling als een jaar na de behandeling. Tussen de groepen werden geen verschillen gevonden op de vragenlijsten en op de BAT, met één uitzondering dat op de nameting direct na behandeling vaker een klinisch significante verbetering optrad (gemeten met de BAT) na in-vivo t.o.v. internetbehandeling (84,6 versus 61,5%) na een jaar was dit verschil echter niet meer significant (100% versus 90%). Er werd geen significant verschil gemeten tussen en binnen groepen op de Beck Anxiety Inventory (BAI)).

Deze twee recente studies laten nauwelijks verschillen zien tussen face-to-face en e-health exposurebehandeling, beide blijken over het algemeen even effectief in het verminderen van angst en vermijding. Het is de vraag of alle vormen van specifieke fobie zich lenen voor e-health, gezien de praktische toepasbaarheid (bijvoorbeeld vasthouden van dieren in de dierentuin).

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Andersson et al., 2009 (Spider phobia)	Internet-based self-help exposure (therapist guided), five weekly text modules on a webpages	One 3-h session in vivo exposure by therapist	Sweden	25.6 (4.1)	84.8% (59% university students)	1 yr	13, 14 (27)

	with video and support via internet.						
2. Andersson et al., 2013 (Snake phobia)	Internet-based self-help exposure (therapist guided), four weekly text modules on a webpages with video and support via internet.	One 3-h session in vivo exposure by therapist	Sweden	27.2 (8.1)	84.6% (54% university students)	1 yr	13, 13 (26)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

NON IN-VIVO EXPOSURE

In een meta-analyse beschrijven Wolitzky-Taylor et al. (2008) de resultaten van 7 RCT's (N = 357) waarin in-vivo exposure is vergeleken met non in-vivo exposure. Over het geheel genomen bleek in-vivo exposure een significant beter effect te hebben op de mate van angst dan de groep die een andere vorm van exposurebehandeling kreeg (cohen's $d = 0.38$ (95% BI = 0.17, 0.58) $p < 0.001$). Dit geldt zowel wanneer de mate van angst werd gemeten met een BAT (behavioral avoidance test) ($k = 5$, $N = 220$, cohen's $d = 0.37$ (95% BI = 0.11, 0.64, $p < 0.01$)) als met fobie-specifieke vragenlijsten ($k = 5$, $N = 155$, cohen's $d = 0.38$ (95% BI = 0.06, 0.70, $p < 0.05$)). Op de vervolgmetingen werd echter geen significant beter effect gevonden van in-vivo versus andere vormen van exposure ($k = 6$, $N = 306$, cohen's $d = 0.20$ (95% BI = -0.03, 0.43)), ook niet wanneer dit werd geanalyseerd voor uitkomsten gemeten met een BAT ($p > 0.10$) en vragenlijsten ($p > 0.10$) apart.

In overeenstemming met de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) laten uitkomsten van de meta-analyse op korte termijn een klein gunstig effect zien voor in-vivo exposure vergeleken met andere manieren van exposurebehandeling. De resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat in de meta-analyse 'fixed effect' modellen zijn gebruikt (een random effect model zou gebruikelijk zijn geweest) en studies zijn geïnccludeerd die zich niet beperkten tot patiënten die aan alle DSM-criteria voor specifieke fobie voldeden. Studies die antwoord proberen te geven op de vraag welke vorm van exposure behandeling op lange termijn het grootste effect sorteert, laten weinig verschillen zien tussen verschillende vormen van exposurebehandeling. In de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) werd geen onderscheid gemaakt tussen verschillende vormen van non in-vivo exposure, daardoor kunnen op basis van deze meta-analyse geen uitspraken gedaan worden over bijvoorbeeld de mate van effectiviteit van bijvoorbeeld VRET versus imaginaire exposure of van bijvoorbeeld imaginaire exposure versus WL, aangezien deze verschillende vormen niet onderling vergeleken zijn. Ook vonden we geen andere reviews of RCT's welke imaginaire exposure vergeleken met WL of placebo. Zoals eerder genoemd vielen reviews omtrent de effectiviteit van VRET niet binnen onze inclusiecriteria aangezien zij niet uitsluitend RCT's bevatten en niet enkel gericht waren op specifieke fobie (Powers & Emmelkamp, 2008; Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010).

Uit de zoekstrategie naar RCT's kwam nog een enkele studie naar voren welke deze vormen van non in-vivo exposure onderling vergeleek, gericht op patiënten waarbij in-vivo exposure (nog) te ingrijpend is. Rus-Calafell et al. (2013) vergeleken imaginaire exposure met VRET (virtuele reality exposure therapy) bij mensen met vliegangst. Er bleken geen verschillen tussen de groepen in vermindering van klinische symptomatologie met betrekking tot de vliegangst, maar deelnemers aan de VRET groep ervoeren minder angst gedurende de daadwerkelijke

vlucht na de behandeling. Bovendien namen de gevaarverwachting en vliegangst (gemeten met onder andere de fear of flying questionnaire) verder af gedurende de 6 maanden na de behandeling en namen 4 van de 7 deelnemers in de VRET versus geen enkele in de imaginaire exposure groep deel aan nog een vliegreis in deze periode.

Net als in de MDR Angststoornissen is nog weinig bekend over de effectiviteit van imaginaire exposure versus exposure aan een virtuele realiteit (VRET).

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Rus- Calafell et al., 2013 (Flying)	6 individual sessions of imaginal exposure	6 individual sessions of VRET	Spain	IE: 36.1 (12.6) VR: 37.1 (14.3)	87%	6 mths	8, 7 (15)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

INVLOED VAN THERAPEUT BIJ VRET OF INTERNET-INTERVENTIE

In de meta-analyse van Wolitzky-Taylor et al. (2008) en in de studies waarop de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) is gebaseerd, werd niet onderzocht wat het toegevoegde effect was van een therapeut bij exposurebehandeling. Vanaf 2006 werden 2 RCT's gevonden welke onderzochten of het effect van exposurebehandeling aangeboden middels VRET of via de computer verschilden wanneer al dan niet een therapeut aanwezig was tijdens de sessies.

Mühlberger et al. (2006) onderzochten het effect van een diplomeringsvlucht met of zonder begeleiding van een therapeut, na afloop van VRET. Beide groepen lieten over tijd een verbetering zien in zelf gerapporteerde vliegangst gemeten met de FFS, de FOF en vermijding van vliegen-schaal, echter tussen de 2 groepen zag men geen verschil. 87% van de deelnemers die gezamenlijk vlogen namen succesvol deel aan de vlucht versus 67% van de deelnemers die na de behandeling alleen vlogen; dit verschil was niet significant. Deelname aan een diplomeringsvlucht na de behandeling was wel een voorspeller voor lange termijn effecten van de behandeling. De auteurs concluderen dat een diplomeringsvlucht van belang zou kunnen zijn in het effectbehoud na VRET terwijl begeleiding van een therapeut tijdens zo'n reis minder van belang wordt geacht.

Tortella-Feliu et al. (2011) vergeleken drie interventiecondities: 1) computer-aided exposurebehandeling met aanwezigheid van therapeut, 2) computer-aided exposurebehandeling zonder therapeut (therapeut aanwezig tijdens 1^e en laatste sessie) en 3) virtual reality exposure behandeling (VRET) (actieve rol van therapeut) ter behandeling van vliegangst. Alle drie de interventies lieten een verbetering zien op alle schalen van zelf gerapporteerde vliegangst op de nameting direct na behandeling, alsook op de nameting een jaar na de behandeling, vergeleken met de voormeting. De mate van zelf gerapporteerde vliegangst bleef stabiel tussen de directe nameting en de nameting een jaar na de behandeling. De mate van zelf gerapporteerde vliegangst werd bepaald met behulp van de Fear of Flying Questionnaire (FFQ) en de Fear of Flying Scale (FFS). De angst en vermijding gemeten met de Anxiety Disorders Interview Schedule voor DSM-IV (ADIS-IV) en door de behandelaar gerapporteerde ernst van de angstklachten nam in het jaar na de behandeling toe. Deze scores waren echter nog steeds lager dan de scores bij de voormeting. Na een jaar daalde de groep met vliegangst tot 50% in alle drie de interventiegroepen. Tussen de groepen waren geen verschillen in alle uitkomstmaten, behalve tevredenheid met de behandeling. Deelnemers in de VRET conditie waren meer tevreden dan de andere 2 condities, die onderling niet verschilden. Deze verschillen waren een jaar na de behandeling niet meer zichtbaar.

Er is weinig bekend over het belang en de effectiviteit van een therapeut in de verschillende onderdelen, fasen en vormen van exposurebehandeling. Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat

alternatieven voor therapeutische behandeling even effectief zouden kunnen zijn. Deze bevindingen moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien slechts 2 zeer kleine RCT's zijn uitgevoerd naar de rol van de therapeut in exposurebehandeling. Beide studies zijn uitgevoerd onder mensen met vliegangst en de vraag is of alternatieven voor behandeling door een therapeut ook voor andere specifieke fobieën toepasbaar en effectief zijn.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Mühlberger et al., 2006 (Flying)	1 individual session VRET + graduation flight with therapist and group	1 individual session VRET + graduation flight alone	Germany	I: 45.0 (9.2) C: 41.4 (11.5)	60%	1 yr	15, 15 (30)
2. Tortella- Feliu et al., 2011 (Flying)	1. Computer- aided exposure therapist 2. VRET	Computer- aided exposure self- administered	Spain	CAE-T: 38 (10.2) VRET: 36.9 (11.7) CAE- SA: 36.2 (8.5)	58,3%	1 yr	20, 19, 21 (60)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

EMDR

In de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) en in review artikelen wordt de effectiviteit van EMDR ter behandeling van specifieke fobie niet besproken. Twee recente RCT's echter pasten EMDR toe bij specifieke fobie.

Doering et al. (2013) vergeleken EMDR behandeling met een wachtlijstcontrolegroep bij mensen met tandartsangst. EMDR leidde tot een significante daling in tandartsangst gemeten met de Dental Anxiety Questionnaire (DAS; $d = 2.52$) en de Dental Fear Survey (DFS; $d = 1.87$) vergeleken met de wachtlijstgroep. Na 3 en 12 maanden na afloop van de behandeling werden deelnemers vergeleken met niet-deelnemers aan de interventie, er was daardoor geen sprake van willekeurige toewijzing, omdat de wachtlijstperiode verlopen was, en aantallen in de analyses waren erg klein. Toch rapporteren de auteurs sterke effecten ten gunste van EMDR welke standhouden tot zelfs een jaar na behandeling van tandartsangst.

Triscari et al. (2011) vergeleken individuele EMDR (voorafgegaan door groeps-CBT en gevolgd door groeps-exposure) met individuele CBT geïntegreerd met systematische desensitizatie (tevens voorafgegaan door groeps-CBT en gevolgd door groeps-exposure) bij deelnemers met vliegangst. Beide behandelingen leidden tot een significante afname van vliegangst gemeten met de Flight Anxiety Modality Questionnaire (FAM) en de Flight Anxiety Situations Questionnaire (FAS). Ook nam het merendeel van de deelnemers van zowel de CBT-EMDR groep (91,3%) als de CBT-SD groep (93.9%) na afloop deel aan een daadwerkelijke vlucht. Verschillen tussen groepen werden enkel vergeleken tussen de nametingen zonder correctie voor de voormeting, hierin zag men geen verschillen.

Twee kleine studies laten beiden een gunstige effect zien van EMDR versus een wachtlijst en een minstens zo sterk effect vergeleken met een andere actieve behandeling (CBT

geïntegreerd met SD). Gezien de kleine aantallen kunnen echter geen uitspraken gedaan worden over effectbehoud na de behandeling.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
2. Triscari et al., 2011 (Flying)	3 (2h) group sessions of CBT, 3 (2h) individual sessions of EMDR, 4 (2h) group sessions of exposure/ psychotherapy	3 (2h) group sessions of CBT, 3 (2h) individual sessions of CBT integrated with systematic desensitization, 4 (2h) group sessions of exposure/ psychotherapy	Italy	44.4 (10.4)	68%	-	23, 34 (57)
3. Doering et al., 2013 (Dental)	3 90-min EMDR sessions	WL (4wk waiting period)	Germany	I: 41.7 (14.9) C: 40.2 (10.4)	84%	3 mths (n=12), 12 mths (n=6)	16, 15 (31)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (naming)

MEDICATIE

MEDICATIE VERSUS WACHTLIJST, PLACEBO OF ACTIEVE BEHANDELING

In de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) werd slechts 1 RCT gevonden naar het effect van medicamenteuze behandeling voor specifieke fobie. Uit deze studie (Benjamin, Ben-Zion, Karbofsky, & Dannon, 2000) bleek een significante verbetering in angst en vermijding (Fear Questionnaire ($p = 0.02$) en HAM-A ($p < 0.01$)) na gebruik van het antidepressivum paroxetine versus placebo. Er waren geen gecontroleerde gegevens beschikbaar over dosering en behandeluur. In een review door Choy et al. (2007) werd het effect van medicatie bij specifieke fobie onderzocht. Er is geen meta-analyse uitgevoerd, de studies waren klein en hadden geen duidelijke effecten. De review van Choy et al. (2007) betrof niet alleen RCT's, maar ook studies waarin patiënten zelf konden kiezen welke behandeling zij kregen (Jöhren, Jackowski, Gängler, Sartory & Thom, 2000) en studies waarin deelnemers niet voldeden aan de DSM criteria voor specifieke fobie (Willumsen et al., 2001; Willumsen & Vassend, 2003).

Wij beschrijven enkel de 3 overige RCT's, die voldeden aan onze inclusiecriteria. Eén studie onderzocht het directe effect van benzodiazepines, 1,5 uur tevoren, in de behandeling van vliegangst. Twee andere studies onderzochten het directe effect van verdoovingsmiddelen versus psychotherapie bij tandartsangst. Middels het AMSTAR formulier (Shea et al., 2009) is de review van Choy et al. (2007) beoordeeld op kwaliteit, zie bijlage 4. Er is slechts 1 studie die suggereert dat benzodiazepines een direct effect hebben op het vermogen om een vliegreis te ondergaan, maar de angst keert terug zonder medicatie. Bij tandartsangst zouden kalmeringsmiddelen (algemene anesthesie) kunnen helpen om een behandeling te ondergaan, maar algemene anesthesie lijkt minder effectief dan psychotherapie (SMD = 2.50 (95% BI = -3.63, -1.37).

Choy et al. (2007) beschrijven tevens vier studies die lange termijn effecten onderzochten. Deze vielen echter buiten onze inclusiecriteria omdat het niet uitsluitend mensen met een specifieke fobie betrof (Lipsitz, Mannuzza, Klein, Ross & Fyer, 1999), geen gerandomiseerde effectstudie betrof (Hakeberg et al., 1993; Jöhren et al., 2000) of deelnemers niet voldeden aan de DSM criteria. In de review van Wide Boman et al. (2013) worden (in tegenstelling tot de review van Choy et al. (2007) ook de lange termijn effecten gerapporteerd van de studie van Berggren & Linde (1984, welke gerapporteerd zijn in Berggren, 1986). Op lange termijn blijft het effect van gedragstherapie versus algemene anesthesie (SMD = -3.10 (95% BI = -4.90, -1.30)) behouden. Uitval uit de studie is na 2 jaar echter 15%.

In de review van Choy et al. (2007) zijn RCT's tot eind 2005 geïnccludeerd. In de zoekstrategie naar RCT's vanaf 2005 werd slechts 1 RCT gevonden, namelijk een studie van Alamy et al., (2008). In deze dubbelblinde RCT, uitgevoerd in de VS (N=13) werd behandeling met escitalopram vergeleken met placebo bij mensen met verschillende typen specifieke fobie. Intent-to-treat analyses wezen uit dat behandeling met escitalopram goed werd verdragen (ESC, de eerste 3 dagen 5 mg/ dag, een verhoging tot 10 mg/ dag gedurende 18 dagen en tot 20 mg/ dag tot aan de 12e week van de behandeling, en de placebogroep ontving vergelijkbare dosisverhogingen). Er werd een niet-significant verschil gevonden ten gunste van de escitalopram vergeleken met de placebogroep na 12 weken behandeling voor zowel de Main Phobia Scale (MPS) als de Fear Questionnaire (FQ). Het feit dat de verschillen niet significant waren, kan mogelijk verklaard worden door de kleine N. De meest genoemde bijwerking van escitalopram was misselijkheid (n = 2). Er werden geen veranderingen in vitale verschijnselen waargenomen (Alamy et al., 2008).

Kortom, er is, net als in de eerdere richtlijn, nog steeds weinig bekend over de effectiviteit van medicatie ter behandeling van specifieke fobie.

Reference (phobia type)	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))* initial
RCT uit MDR 2003							
1. Benjamin et al., 2000 (specific phobia)	4 weeks of paroxetine 20 mg/day	Placebo	Israel	53 (13)	64%	-	(11)
RCT's uit review (Choy et al., 2007)							
1. Wilhelm & Roth, 1997 (Flying)	Benzodiazepine (alprazolam)	1. Placebo 2. TAU	U.S.	Benzo: 41 (8) Placebo: 38 (10) TAU: 38 (12)	unclear	Direct, 1 wk	14, 14, 15 (43)
2. Berggren & Linde, 1984; Berggren, 1986 (Dental)	General anesthesia	Behavioral therapy	Sweden	unclear	unclear	Direct, 2 yr	49, 50 (99); FU: 42, 42 (84)
3. Hammarstrand et al., 1995 (Dental)	General anesthesia	1. Behavioral therapy 2. Hypnotherapy	Sweden	unclear	unclear	Direct	13

Recente RCT							
4. Alamy et al., 2008 (Specific phobia)	12 weeks of Escitalopram (5-20 mg/day)	Placebo	U.S.	42.8 (9.4)	67%	12 wks	5, 7 (12)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting)

TOEGEVOEGDE WAARDE VAN MEDICATIE AAN EXPOSURE

In de MDR Angststoornissen (van Balkom et al., 2013) werden geen studies gevonden welke het toegevoegde effect van medicatie aan exposure onderzochten. In bovengenoemde zoekstrategie werden negen RCT's -welke beschreven zijn in 10 artikelen- gevonden welke de effectiviteit onderzochten van de toegevoegde waarde van medicatie op exposure. Er is besloten de effectiviteit van alprazolam (Coldwell et al., 2007), Quetiapine (Diemer et al., 2013) en yohombine hydrochloride (Meyerbroeker, Powers, van Stegeren, & Emmelkamp, 2011) als add-on bij exposure behandeling niet verder uit te werken aangezien deze middelen in de praktijk niet worden gebruikt. Ook de studies naar cortisol in combinatie met virtual reality exposure (de Quervain et al., 2011) of in vivo exposure (Lass-Hennemann & Michael, 2014; Soravia et al., 2006; 2014) zijn om deze reden niet verder uitgewerkt. De overige 2 studies -welke beschreven zijn in 3 artikelen- onderzochten de toegevoegde waarde van d-cycloserine aan exposure behandeling (Nave, Tolin & Stevens, 2012; Smits et al., 2013; Tart et al., 2013). D-cycloserine (DCS) is een farmacon dat de N-Methyl-D-Aspartaat receptor beïnvloedt en daarmee leerprocessen, zodat het extinctie bij een exposurebehandeling kan versterken. Middels de zoekstrategie naar chronische angststoornissen (Rodrigues et al., 2014) en middels handmatig zoeken (Ori et al., 2015) werden twee recente reviews gevonden, waarin deze drie artikelen zijn opgenomen. Tevens werd in deze review een artikel beschreven welke ook is opgenomen in bovengenoemde review van Choy et al. (2007), namelijk Ressler et al., 2004 (de enige studie in de review van Choy et al. (2007) naar het toegevoegde effect van medicatie op exposurebehandeling). Aangezien alle RCT's opgenomen zijn in deze reviews, is besloten te volstaan met de beoordeling en beschrijving van deze reviews. Aangezien beide reviews met betrekking tot de specifieke fobie dezelfde studies bevatten, is de meest recente review van de hoogste kwaliteit (Cochrane review, Ori et al., 2015) beoordeeld (zie bijlage 4). Mogelijke verschillen in beoordeling van de individuele studies vergeleken met de review van Rodrigues et al. (2014) zullen worden benoemd.

De review van Ori et al. (2015) liet zien dat het algehele effect van d-cycloserine toegevoegd aan cognitieve- en gedragstherapieën versus placebo toegevoegd aan cognitieve- en gedragstherapieën bij volwassenen niet significant was voor het percentage responders (RR (95% CI): 1.00 (0.61, 1.65), $I^2 = 57\%$) direct na de behandeling ($k = 3$, $N = 76$) en na 1 - 3 maanden na afronding van de behandeling (RR: 1.36 (0.49, 3.79) ($k=2$, $N=56$), $I^2 = 74\%$). Ook werden geen significante effecten gevonden voor de tevredenheid na de behandeling (terugtrekken uit de behandeling (RR: 5.0 (0.27, 92.62), $k=3$, $N=76$, $I^2 = n.v.t.$). De enige studie die rapporteerde over remissie (Tart et al., 2013) liet geen significante effecten zien direct na de behandeling (RR: 0.93 (0.53, 1.65)) en een maand later (RR: 1.04 (0.61, 1.76).

Over het geheel genomen werden geen significante effecten gezien op fobie-specifieke angstklachten (AAQ en Snake Questionnaire) (SMD: -.51 (-1.14, 0.13), $I^2 = 45\%$) direct na de behandeling ($k=3$, $n=76$) en 1-3 maanden later (SMD: -.25 (-0.80, 0.31), $I^2 = 0\%$, $k=2$, $n=178$).

Het is onduidelijk of gebruik van d-cycloserine effectiever is voor of na de exposure behandeling aangezien deze vormen van toediening niet direct met elkaar vergeleken zijn. In de studie van Ressler et al. (2004) is wel het gebruik van 50 mg versus 500 mg d-cycloserine met elkaar vergeleken; er werden geen significante verschillen gevonden.

In een later artikel (Smits et al., 2013) gebaseerd op de studie van Tart et al. (2013) vonden de auteurs een moderatie-effect, namelijk dat d-cycloserine het effect van een geslaagde exposure behandeling versterkt, maar nadelige effecten heeft voor niet-geslaagde exposure sessies.

Zowel door Ori et al. (2015) als door Rodrigues et al. (2014) werden de bovengenoemde studies beoordeeld op kwaliteit (risk of bias (RoB)). Ondanks kleine verschillen in beoordeling, werd door beide studies op geen enkel onderdeel een hoge RoB toegekend, met als uitzondering dat door Ori et al. (2015) selectieve rapportage van uitkomsten (weglaten van resultaten omtrent comorbide angst en depressie) werd gevonden in de RCT van Ressler et al. (2004).

Toevoeging van d-cycloserine aan exposurebehandeling laat vooralsnog geen duidelijke effecten zien. Deze conclusie moet echter voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat ze niet erg precies is (erg weinig patiënten) en aangezien behandelingen onderling verschilden (toediening van d-cycloserine zowel voor als na exposurebehandeling, en exposurebehandeling zowel in vivo als in een virtuele omgeving).

DCS + exposure vs placebo vs exposure	Intervention	Control	Country	Age (mean (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C, (T))*
1. Nave et al., 2012 (Snake phobia)	50 mg of DCS 1h prior to 1-session of graded exposure therapy	Placebo pill 1h prior to 1-session of graded exposure therapy	U.S.	DCS: 34 (12.7) Placebo : 39 (13.9)	60%	1 wk	10, 10 (20)
2. Smits et al., 2013; Tart et al., 2013 (Acrophobia)	50 mg of DCS administered immediately after 2-weekly sessions of VRET	Placebo pill administered immediately after 2-weekly sessions of VRET	U.S.	DCS: 29.3 (14.7) Placebo : 37.7 (16.8)	-	1 mth	15, 14 (29)
3. Ressler et al., 2004 (Acrophobia)	1. 50 or 2. 500 mg of DCS 2-4 hours prior to 2-weekly sessions of VRET	Placebo pill 2-4 hours prior 2-weekly sessions of VRET	U.S.	DCS: 46.4 (2.8) Placebo : 44.8 (2.3)	59.3%	3 mths	8,9,10 (27)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (naming)

3. Conclusies

Er kunnen alleen GRADE² conclusies getrokken worden over systematische reviews waar een meta-analyse is toegepast. Bij de narratieve reviews worden narratieve conclusies getrokken.

Exposure t.o.v. wachtlijst

⊕⊕⊕○	Het is aannemelijk dat behandeling met exposure, versus een wachtlijst bij mensen met een specifieke fobie een gunstig effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met 'Behavioral avoidance' testen. Lange termijn effecten zijn onbekend. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op groot aantal kleine studies); Haukebø et al., 2008; Kashdan et al., 2012; Leutgeb et al., 2009; Schienle et al., 2007; Wolitzky & Telch, 2009.</i>
------	---

Exposure t.o.v. placebo

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met exposure, versus placebo bij mensen met een specifieke fobie, een gunstig middelgroot-groot effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met 'Behavioral avoidance' testen. Op lange termijn zijn effecten groot. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op vijf studies); Wolitzky & Telch, 2009 (geen significant effect).</i>
------	---

Exposure t.o.v. non-exposure (active control)

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met exposure, versus andere actieve behandelingen bij mensen met een specifieke fobie, een gunstig klein-middelgroot effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met 'Behavioral avoidance' testen. Op lange termijn blijven deze kleine effecten behouden. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 10 RCT's).</i>
------	--

Aantal sessies exposure

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met 5 sessies, versus 1 sessie, geen significant beter effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met fysiologische maten; dit geldt zowel op korte als op lange termijn. In tegenspraak hiermee laten moderatie-analyses, waarin studies met een verschillend aantal sessies met elkaar vergeleken worden, zien dat het aantal sessies een voorspeller is van gunstiger effecten van behandeling van specifieke fobie. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 4 RCT's); Haukebø et al., 2008; Vika et al., 2009.</i>
------	---

² Methodiek voor het beoordelen en graderen van de kwaliteit van wetenschappelijke studies en van aanbevelingen, alom gebruikt bij richtlijnen/zorgstandaard ontwikkeling.

Toegevoegde waarde van cognitieve benadering op exposure

⊕⊕⊕○	Het is aannemelijk dat behandeling met exposure in vivo die uitgebreid is met een cognitieve component, vergeleken met exposure in vivo alleen bij mensen met een specifieke fobie, geen significant gunstig effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met BAT (behavioral avoidance testen); dit geldt zowel op korte als op lange termijn. Cognitieverandering zou mogelijk het effect van exposurebehandeling verklaren zelfs wanneer de behandeling hier niet expliciet op gericht is. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 5 RCT's); Raes et al., 2011; Krijn et al., 2007; Elsesser et al., 2013.</i>
------	--

Invloed van de behandelaar bij exposure

	Er is weinig bekend over het belang en de effectiviteit van een therapeut in de verschillende onderdelen, fasen en vormen van exposurebehandeling. Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat alternatieven voor behandeling door een therapeut even effectief zouden kunnen zijn. Deze bevindingen moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien slechts 2 zeer kleine RCT's zijn uitgevoerd naar de rol van de therapeut in exposurebehandeling. Beide studies zijn uitgevoerd onder mensen met vliegangst en de vraag is of alternatieven voor behandeling door een therapeut ook voor andere specifieke fobieën toepasbaar en effectief zijn. <i>Mühlberger et al., 2006; Tortella-Feliu et al., 2011.</i>
--	--

In-vivo t.o.v. non-in-vivo exposure

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met in-vivo exposure, versus non-in-vivo exposure bij mensen met een specifieke fobie, een klein gunstig effect heeft op angstklachten en vermijding, zowel gemeten met vragenlijsten als met BAT (behavioral avoidance testen). Er is weinig bekend over de effectiviteit van verschillende vormen van non in-vivo exposurebehandeling versus WL, placebo en onderling. <i>Wolitzky-Taylor et al., 2008 (matig uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 7 RCT's). Rus-Calafel et al., 2013 (RCT).</i>
------	--

EMDR

	Op basis van een enkele RCT vond men een groot gunstig effect van EMDR versus een wachtlijst, en op basis van een andere RCT een minstens zo sterk effect vergeleken met een andere actieve behandeling (CBT geïntegreerd met SD, beiden hadden een groot-zeer groot effect). Gezien de kleine aantallen kunnen geen uitspraken gedaan worden over effectbehoud na de behandeling. Er zijn eerste aanwijzingen voor grote effecten van EMDR behandeling bij specifieke fobie. Er zijn echter nog maar weinig studies uitgevoerd naar de effectiviteit van EMDR versus een wachtlijst alsook versus andere actieve behandelingen. <i>2 RCT's: Doering et al., 2013; Triscari et al., 2011.</i>
--	--

Medicatie

	Er is beperkt bewijs over de effectiviteit van medicatie ter behandeling van specifieke fobie: • Eén studie suggereert dat benzodiazepines een direct effect hebben op het vermogen om een vliegreis te ondergaan, maar de angst keert terug zonder medicatie. • Bij tandartsangst zou algemene anaesthesie kunnen helpen om een behandeling te ondergaan, maar dit lijkt veel minder effectief dan psychotherapie. • Eén kleine studie onder mensen met verschillende specifieke fobieën laat geen significant effect zien van escitalopram versus placebo op zowel de Main Phobia Scale (MPS) als de Fear Questionnaire (FQ). <i>Choy et al., 2007 (matig uitgevoerde review); Berggren & Linde, 1986; Alamy et al., 2008 (RCT).</i>
--	--

Toegevoegde effect van d-cycloserine (DCS) voor of na exposurebehandeling

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat d-cycloserine geen significant effect heeft op het behandelings-effect, de tevredenheid (acceptability) en de aanwezigheid van angstklachten direct na de behandeling en 1-3 maanden later. <i>Ori et al., 2015 (goed uitgevoerde review, gebaseerd op gering aantal kleine studies).</i>
------	--

4. Kosten effectiviteit

Een systematische review rondom kosteneffectiviteit van behandelingen van mensen met angststoornissen is uitgevoerd. Alleen studies die zowel kosten en effecten van twee of meer behandelopties vergelijken, zogenaamde full economic evaluations, werden geïncludeerd. Er werden geen studies gevonden met betrekking tot kosteneffectiviteit van behandelingen van mensen met specifiek fobie.

5. Overige overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

- Alle onderzoeksgebieden op zich zijn matig van bewijskracht. Gezien het feit dat de resultaten van de verschillende onderzoeksgebieden wel allemaal in dezelfde richting wijzen, lijkt het aannemelijk dat daardoor de totale bewijskracht van deze onderzoeken als groter mag worden beschouwd. Toekomstige onderzoeken zullen, naar verwachting, mogelijk wel de mate maar niet de richting van het effect beïnvloeden.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Er lijkt voldoende aangetoond effect van het toepassen van op exposure gebaseerde technieken.
- Er is vanuit de recente wetenschappelijke onderzoeken geen sterke aanleiding om exposure in vivo te verkiezen boven andere vormen van exposure, aangezien directe vergelijkingen van verschillende vormen van exposure vooralsnog ontbreken; op basis van de hoeveelheid onderzoek van voor die periode wordt gekozen om exposure in vivo toch te blijven verkiezen als eerste keus behandeling. Vormen van imaginaire exposure worden gezien als een goed alternatief.
- Er zijn geen bijwerkingen of andere negatieve effecten bekend over toepassing van op exposure gebaseerde technieken.
- Er zijn geen nieuwe onderzoeken bekend die het gebruik van 'applied tension' bij bloed/letsel/injectie fobie zouden afraden.
- Naast de bekende bijwerkingen van benzodiazepines, zijn geen negatieve effecten bekend over het gebruik van benzodiazepines bij bepaalde specifieke fobieën.

Patiëntenperspectief

- Er zijn aanwijzingen dat patiënten eerder afhaken bij behandelingen met continue exposure dan bij stapsgewijze exposure. Dat kan aanleiding zijn om voorkeur te geven aan stapsgewijze exposure, en in elk geval met patiënt goed af te stemmen waar de voorkeur naar uitgaat en goed te informeren over de voors en tegens van beide technieken en patiënt daarin mee te laten beslissen. Er zijn geen onderzoeken bekend naar voorkeuren van patiënten met betrekking tot verschillende soorten exposure.
- Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten bezwaar hebben tegen het gebruik van 'applied tension' bij bloed/letsel/injectiefobieën.
- Het is nog onduidelijk in hoeverre patiënten tevredener zijn met een behandeling waarin extra aandacht is voor verwerking van eventuele aan de fobie ten grondslag liggende onplezierige ervaringen, wanneer daarvan sprake is.
- Patiënten geven wat betreft behandeling van specifieke fobie de voorkeur aan niet-medicamenteuze behandelingen.

Professioneel perspectief

- Er bestaat consensus over de wenselijkheid van toepassen van exposure bij specifieke fobieën.
- Er worden verschillende soorten imaginaire en in vivo exposure-methodieken toegepast. Deskundigheid en ervaring in die behandelmethode zal het effect van die behandelmethode vergroten. Er zijn vooralsnog geen onderzoeken die duidelijk aantonen dat de ene methodiek beter werkt dan de andere.
- Wanneer therapeuten in vivo exposure in de behandelsetting doen, vraagt dat soms een extra investering bv. door het verzorgen van spinnen, honden en slangen en dergelijke. Het oefenen met vliegengast kan in de praktijk lastig te organiseren zijn

- Andere exposure-vormen, imaginair of VRET, kunnen daarom behulpzaam zijn bij het verminderen van de angst in het begin van de behandeling, waardoor patiënt daarna zelf in vivo exposure kan gaan oefenen, zonder hulp van de therapeut.
- Er wordt door zorgverleners wisselend gedacht over de noodzaak en het nut van het toepassen van behandeling gericht op verwerking van aan de specifieke fobie ten grondslag liggende en/of instandhoudende onverwerkte herinneringen.
- Een behandeling van een specifieke fobie is zo mogelijk niet-medicamenteus. Medicatiegebruik kan bij ernstige, therapie-resistente patiënten overwogen worden.
- Er is voor zover aan de werkgroep bekend geen wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de vraag of er verschil in behandel-effect is tussen specifieke fobieën die samenhangen met een angstwekkende ervaringen en specifieke fobieën waarbij geen angstwekkende ervaringen een rol in de etiologie spelen. Verder onderzoek is noodzakelijk voordat hier uitspraken over gedaan kunnen worden.

Middelenbeslag

- Behandeling van specifieke fobie kan in veel gevallen monodisciplinair en ambulant worden uitgevoerd, met een beperkt aantal sessies. Een ongeconditioneerde specifieke fobie zal naar verwachting in minder sessies kunnen worden behandeld, dan een geconditioneerde fobie.
- Exposure in vivo zou in een aantal gevallen tot hogere kosten kunnen leiden dan andere vormen van exposure, zoals bij vlieg-angst.
- 'Applied tension' bij bloed/letsel/fobieëninjectie is een relatief weinig tijdrovende behandelstrategie, die gemakkelijk kan worden ingepast in de verdere behandeling.

Organisatie van zorg

- Exposure in vivo kan in sommige gevallen lastiger aan te bieden zijn, omdat oefenen op specifieke locaties nodig is om blootstelling te kunnen bereiken aan de angst-inducerende triggers.
- 'Applied tension' bij bloed/letsel/fobieëninjectie is een relatief weinig tijdrovende behandelstrategie, die gemakkelijk kan worden ingepast in de verdere behandeling.

Maatschappelijk perspectief

- Er lijken vanuit maatschappelijk perspectief geen belemmeringen te zijn voor het toepassen van de hierboven beschreven behandelingen.

6. Aanbevelingen

Gezien de impact van specifieke fobieën en het gegeven dat in het algemeen geen spontaan herstel lijkt op te treden, lijkt het van belang om deze aandoeningen te behandelen in een vroeg stadium en niet te vertrouwen op spontaan herstel. Dit is ook van belang in verband met het verminderen van maatschappelijke kosten door ziekteverzuim.

In de behandeling moet aandacht zijn voor het niet alleen op cognitief en gedragsniveau bereiken van veranderingen. De veranderingen moeten doorvoeld zijn, de angst en somatische reactie moeten ook verminderd zijn, om van een positief resultaat te kunnen spreken. De verwachting is dat er dan ook minder risico zal zijn op terugval. Daarbij zou de cognitieve verandering niet alleen gericht moeten zijn op het aanbieden van een realistische gedachte, maar mogelijk ook op het aansluiten op en wijzigen van de irrationele negatieve gedachte of rampfantasie van elke specifieke patiënt.

Bij bloed-/letsel-/injectiefobieën lijkt het wenselijk om exposure te combineren met oefeningen waarbij de patiënt leert om de spieren systematisch aan te spannen, om bloeddrukdaling en daarmee flauwvallen te voorkomen (applied tension). Dit omdat bij sommige patiënten met bloed-/letsel-/injectiefobieën een blootstelling aan bloed of letsel kan leiden tot een verlaging van hartslag en bloeddruk, wat tot flauwvallen kan leiden. Voor deze methode zou verdere wetenschappelijke onderbouwing kunnen worden gezocht of verder onderzoek hiernaar kunnen worden gedaan.

De in deze richtlijn genoemde alternatieve therapieën zijn nog beperkt onderzocht, zoals bijvoorbeeld VRET en EMDR. Ditzelfde geldt voor eHealth behandeling zonder of met beperkt contact met een therapeut: er kan worden overwogen deze toe te passen en de effectiviteit daarvan verder te onderzoeken.

Ondanks dat continue exposure minder behandeltime vraagt, lijkt het zwaarder te moeten wegen dat patiënten dit vaker als aversief lijken te ervaren, en daardoor sneller af te haken. Voorkeur zou worden gegeven aan de minder aversieve behandelvorm, waarbij stapsgewijs exposure wordt toegepast. Het lijkt verstandig expliciet te overleggen met de patiënt wat deze aankan en daarbij aan te sluiten.

Afleiding van de aandacht bij de exposurebehandeling kan vooralsnog niet aanbevolen worden, omdat de resultaten onduidelijk zijn en het theoretisch nog onvoldoende onderbouwd is.

Omdat er op dit moment meer wetenschappelijke onderbouwing is voor de toepassing van exposure in vivo boven imaginaire exposure, wordt dit gezien als de eerste keus behandeling. Imaginaire exposure is een goed alternatief.

Samenvattende aanbeveling

1. Exposure:
 - a. Aanbevolen wordt om bij specifieke fobie psychologische behandeling aan te bieden met technieken gebaseerd op exposure in vivo (eerste keus) of imaginaire exposure (bijvoorbeeld. systematische desensitisatie, interoceptieve exposure, imaginaire exposure, EMDR). Schat in en overleg met de patiënt of hij een vorm van continue exposure aan kan, of dat graduele exposure meer passend is.
 - b. Overweeg bij bloed/letsel/injectiefobieën om 'applied tension' aan te bieden.
 - c. Overweeg coping als hulpinterventie in de vorm van passende omgangsvormen bij dierfobieën.
2. Overweeg aandacht te besteden aan of de specifieke fobie veroorzaakt of in stand gehouden wordt door negatieve ervaringen en of hier in de behandeling aandacht aan besteed moet worden, zeker wanneer exposure onvoldoende resultaat oplevert.
3. Wanneer een patiënt met een specifieke fobie geen baat heeft bij een gedragstherapie en dagelijks lijdt onder de angsten, kan behandeling met een antidepressivum worden overwogen.

4. Benzodiazepinen moeten worden gereserveerd voor patiënten die onregelmatig of weinig frequent met de fobische stimulus worden geconfronteerd en die niet gemotiveerd zijn voor gedragstherapie. Voor gedurende de blootstelling aan de fobische stimulus (bijvoorbeeld reizen in een vliegtuig) kan een benzodiazepine worden voorgeschreven.

7. Referenties

- Agdal, M. L., Raadal, M., Skaret, E., & Kvale, G. (2008). Oral health and oral treatment needs in patients fulfilling the DSM-IV criteria for dental phobia: Possible influence on the outcome of cognitive behavioral therapy. *Acta Odontologica Scandinavica*, 66, 1-6.
- Alamy, S., Zhang, W., Varia, I., Davidson, J. R. T., & Connor, K. M. (2008). Escitalopram in specific phobia: Results of a placebo-controlled pilot trial. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 157-161.
- Andersson, G., Waara, J., Jonsson, U., Malmaeus, F., Carlbring, P., & Öst, L. G. (2009). Internet-based self-help versus one-session exposure in the treatment of spider phobia: A randomized controlled trial. *Cognitive Behaviour Therapy*, 38, 114-120.
- Andersson, G., Waara, J., Jonsson, U., Malmaeus, F., Carlbring, P., & Öst, L. G. (2013). Internet-based exposure treatment versus one-session exposure treatment of snake phobia: A randomized controlled trial. *Cognitive Behaviour Therapy*, 42, 284-291.
- Ayala, E. S., Meuret, A. E., & Ritz, T. (2009). Treatments for blood-injury-injection phobia: A critical review of current evidence. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 1235-1242.
- Balkom, A.L.J.M. van, Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Bockting, C.L.H., Spijker, J., Hermens, M.L.M. & Meeuwissen, J.A.C. (2013). *Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen: Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Benjamin, J., Ben-Zion, I. Z., Karbofsky, E., & Dannon, P. (2000). Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)*, 149, 194-196.
- Berggren, U. & Linde, A. (1984). Dental fear and avoidance: A comparison of two modes of treatment. *Journal of Dental Research*, 63, 1223-1227.
- Berggren, U. (1986). Long-term effects of two different treatments for dental fear and avoidance. *J Dent Res*, 65, 874-876.
- Bildt, M. M. & Hout, W. J. P. J. van (2012). Een logboek van positieve ervaringen draagt bij tot angstreductie in exposure therapie: Een studie bij tandartsfobie. *Gedragstherapie*, 45, 279-294.
- Broeke, E. ten, Korrelboom, K. & Verbraak, M. (2009). *Praktijkboek geïntegreerde cognitieve gedragstherapie: Protocolaire behandelingen op maat*. Bussum: Coutinho.
- Choy, Y., Fyer, A. J., & Lipsitz, J. D. (2007). Treatment of specific phobia in adults. *Clinical Psychology Review*, 27, 266-286.
- Cisler, J. M. (2010). *Treatment of disgust in blood-injection-injury-phobia: A randomized controlled trial* (Dissertation). Ann-Arbor, MN: ProQuest Information & Learning.
- Coldwell, S. E., Wilhelm, F. H., Milgrom, P., Prall, C. W., Getz, T., Spadafora, A. ... Ramsay, D. S. (2007). Combining alprazolam with systematic desensitization therapy for dental injection phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 871-887.
- Costa, R. T. da, de Carvalho, M. R., & Nardi, A. E. (2010). Exposição por realidade virtual no tratamento do medo de dirigir. [Virtual reality exposure therapy in the treatment of driving phobia]. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 26, 131-137.
- Diemer, J., Domschke, K., Mühlberger, A., Winter, B., Zavorotnyy, M., Notzon, S. ... Zwanzger, P. (2013). Acute anxiolytic effects of quetiapine during virtual reality exposure double-blind placebo-controlled trial in patients with specific phobia. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 1551-1560.
- Doering, S., Ohlmeier, M. C., de Jongh, A., Hofmann, A., & Bisping, V. (2013). Efficacy of a trauma-focused treatment approach for dental phobia: A randomized clinical trial. *European Journal of Oral Sciences*, 121, 584-593.

- Ducasse, D., Capdevielle, D., Attal, J., Larue, A., Macgregor, A., Brittner, M. & Fond, G. (2013). [Blood-injection-injury phobia: Physiochophysiological and therapeutical specificities]. *Encephale*, 39, 326-331.
- Elsesser, K., Wannemuller, A., Lohrmann, T., Jöhren, P., & Sartory, G. (2013). Mental retrieval of treatment context in dental phobia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 41, 173-187.
- Gallego, M. J., Emmelkamp, P. M. G., Kooij, M. van der, & Mees, H. (2011). The effects of a Dutch version of an Internet-based treatment program for fear of public speaking: A controlled study. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 11, 459-472.
- Gega, L., Norman, I. J., & Marks, I. M. (2007). Computer-aided vs. tutor-delivered teaching of exposure therapy for phobia/panic: Randomized controlled trial with pre-registration nursing students. *International Journal of Nursing Studies*, 44, 397-405.
- Gordon, D., Heimberg, R. G., Tellez, M., & Ismail, A. I. (2013). A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *Journal of Anxiety Disorders*, 27, 365-378.
- Graaf, R. de, Have, M. ten, & Dorsselaer, S. van (2010). *De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Gros, D. F. & Antony, M. M. (2006). The assessment and treatment of specific phobias: A review. *Current Psychiatry Reports*, 8, 298-303.
- Haukebø, K., Skaret, E., Öst, L. G., Raadal, M., Berg, E., Sundberg, H. & Kvale, G. (2008). One- vs. five-session treatment of dental phobia: A randomized controlled study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39, 381-390.
- Hauner, K. K. Y. (2010). *Functional neuroanatomical substrates of fear extinction following exposure therapy (Dissertation)*. Ann-Arbor, MN: ProQuest Information & Learning.
- Heaton, L. (2013). Behavioral interventions may reduce dental anxiety and increase acceptance of dental treatment in dentally fearful adults. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 13, 160-162.
- Ipsen, J. C., Singh, L., & Stein, D. J. (2013). Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67, 311-322.
- Jensen, A. M. & Ramasamy, A. (2009). Treating spider phobia using Neuro Emotional Technique™: Findings from a pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15, 1363-1374.
- Jöhren, P., Jackowski, J., Gängler, P., Sartory, G., & Thom, A. (2000). Fear reduction in patients with dental treatment phobia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(6), 612-616.
- Kashdan, T. B., Adams, L., Read, J., & Hawk, L., Jr. (2012). Can a one-hour session of exposure treatment modulate startle response and reduce spider fears? *Psychiatry Research*, 196, 79-82.
- Kok, R. N., Straten, A. van, Beekman, A., Bosmans, J., Neef, M. de, & Cuijpers, P. (2012). Effectiveness and cost-effectiveness of web-based treatment for phobic outpatients on a waiting list for psychotherapy: Protocol of a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 12.
- Kok, R. N., Straten, A. v., Beekman, A. T. F., & Cuijpers, P. (2014). Short-term effectiveness of web-based guided self-help for phobic outpatients: Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, Vo 16, 85-100.
- Krijn, M., Emmelkamp, P. M. G., Olafsson, R. P., Schuemie, M. J., & Mast, C. A. P. G. van der (2007). Do self-statements enhance the effectiveness of virtual reality exposure therapy? A comparative evaluation in acrophobia. *CyberPsychology & Behavior*, 10, 362-370.
- Kvale, G., Berggren, U., & Milgrom, P. (2004). Dental fear in adults: A meta-analysis of behavioural interventions. *Community Dentistry & Oral Epidemiology*, 32, 250-264.
- Lass-Hennemann, J. & Michael, T. (2014). Endogenous cortisol levels influence exposure therapy in spider phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 60, 39-45.

- Leutgeb, V., Schäfer, A., & Schienle, A. (2009). An event-related potential study on exposure therapy for patients suffering from spider phobia. *Biological Psychology*, 82, 293-300.
- Lipka, J., Hoffmann, M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2014). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain responses to subliminal and supraliminal threat and their functional significance in specific phobia. *Biological Psychiatry*, 76, 869-877.
- Lipsitz, J. D., Mannuzza, S., Klein, D. F., Ross, D. C., & Fyer, A. J. (1999). Specific phobia 10–16 years after treatment. *Depression and Anxiety*, 10(3), 105-111.
- McCrone, P., Marks, I. M., Mataix-Cols, D., Kenwright, M., & McDonough, M. (2009). Computer-aided self-exposure therapy for phobia/panic disorder: A pilot economic evaluation. *Cognitive Behaviour Therapy*, 38, 91-99.
- Meyerbroeker, K., Powers, M. B., van Stegeren, A., & Emmelkamp, P. M. G. (2011). Does yohimbine hydrochloride facilitate fear extinction in virtual reality treatment of fear of flying? A randomized placebo-controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81, 29-37.
- Meyerbröcker, K. & Emmelkamp, P. M. G. (2010). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: A systematic review of process-and-outcome studies. *Depression and Anxiety*, 27, 933-944.
- Moldovan, R. & David, D. (2014). One session treatment of cognitive and behavioral therapy and virtual reality for social and specific phobias. Preliminary results from a randomized clinical trial. *Journal of Evidence-Based Psychotherapies*, 14, 67-83.
- Mühlberger, A., Weik, A., Pauli, P., & Wiedemann, G. (2006). One-session virtual reality exposure treatment for fear of flying: 1-year follow-up and graduation flight accompaniment effects. *Psychotherapy Research*, 16, 26-40.
- Nave, A. M., Tolin, D. F., & Stevens, M. C. (2012). Exposure therapy, D-cycloserine, and functional magnetic resonance imaging in patients with snake phobia: A randomized pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 1179-1186.
- Oakes, M. & Bor, R. (2010). The psychology of fear of flying (part II): A critical evaluation of current perspectives on approaches to treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 8, 339-363.
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares, W. K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10;5:CD007803.
- Padrino-Barrios, C. (2013). Use of immersive visualization for the control of dental anxiety during dental hygiene treatment (Doctoral dissertation). Norfolk, VA: Old Dominion University.
- Parsons, T. D. & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39, 250-261.
- Patel, M. X., Baker, D., & Nosarti, C. (2005). Injection phobia: A systematic review of psychological treatments. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 33, 343-349.
- Podiña, I. R., Koster, E. H. W., Philippot, P., Dethier, V., & David, D. O. (2013). Optimal attentional focus during exposure in specific phobia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33, 1172-1183.
- Powers, M. B., & Emmelkamp, P. M. (2008). Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(3), 561-569.
- Price, M. & Anderson, P. (2007). The role of presence in virtual reality exposure therapy. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 742-751.
- Price, M., Anderson, P., Henrich, C. C., & Rothbaum, B. O. (2008). Greater expectations: Using hierarchical linear modeling to examine expectancy for treatment outcome as a predictor of treatment response. *Behavior Therapy*, 39, 398-405.

- Quervain, D. J. F. de, Bentz, D., Michael, T., Bolt, O. C., Wiederholde, B. K., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2011). Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 6621-6625.
- Raes, A. K., Koster, E. H. W., Loeys, T., & De Raedt, R. (2011). Pathways to change in one-session exposure with and without cognitive intervention: An exploratory study in spider phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 25, 964-971.
- Read, J. (2005). *The effects of single-session exposure treatment for spider fear on emotional modulation of startle* (Dissertation). Ann-Arbor, MN: ProQuest Information & Learning.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E. ... Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of d-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
- Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Goncalves, R., Mendlowicz, M. V., Coutinho, E. S. F. & Ventura, P. (2014). Does d-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS One*, 9.
- Rubin, S., Spates, C. R., Johnson, D. A., & Jouppe, L. (2009). Dosed versus prolonged exposure in the treatment of fear: An experimental evaluation and review of behavioral mechanisms. *Journal of Anxiety Disorders*, 23, 806-812.
- Ruhmland, M. & Margraf, J. (2001). Efficacy of psychological treatments for specific phobia and obsessive compulsive disorder. *Verhaltenstherapie*, 11, 14-26.
- Rus-Calafell, M., Gutierrez-Maldonado, J., Botella, C., & Banos, R. M. (2013). Virtual reality exposure and imaginal exposure in the treatment of fear of flying: A pilot study. *Behavior Modification*, 37, 568-590.
- Schienze, A., Schäfer, A., Hermann, A., Rohrmann, S., & Vaitl, D. (2007). Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: An fMRI study on exposure therapy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 486-493.
- Schmid-Leuz, B., Elsesser, K., Lohrmann, T., Jöhren, P., & Sartory, G. (2007). Attention focusing versus distraction during exposure in dental phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2691-2703.
- Seim, R. W. (2012). *Dosed versus prolonged exposures: A direct comparison of one-session treatments for animal phobias* (Dissertation). Ann-Arbor, MN: ProQuest Information & Learning.
- Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. A., Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., ... Boers, M. (2009). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1013-1020.
- Shiban, Y., Brütting, J., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2015). Fear reactivation prior to exposure therapy: Does it facilitate the effects of VR exposure in a randomized clinical sample? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 46, 133-140.
- Shiban, Y., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2013). Effect of multiple context exposure on renewal in spider phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 51, 68-74.
- Smits, J. A., Rosenfield, D., Otto, M. W., Marques, L., Davis, M. L., Meuret, A. E. ... Hofman, S. G. (2013). D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder depends on the success of exposure sessions. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1455-1461.
- Soravia, L. M., Heinrichs, M., Aerni, A., Maroni, C., Schelling, G., Ehler, U., Roozendaal, B., & de Quervain, D. J. (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 5585-5590.
- Stein, M. B., Roy-Byrne, P. P., Craske, M. G., Campbell-Sills, L., Lang, A. J., Golinelli, D. ... Sherbourne, C. D. (2011). Quality of and patient satisfaction with primary health care for anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 970-976.

- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29, 125-135.
- Tart, C. D., Handelsman, P. R., DeBoer, L. B., Rosenfield, D., Pollack, M. H., Hofmann, S. G. ..., Smits, J. A. (2013). Augmentation of exposure therapy with post-session administration of D-cycloserine. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 168-174.
- Thom, A., Sartory, G., & Jöhren, P. (2000). Comparison between one-session psychological treatment and benzodiazepine in dental phobia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 378–387. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.68.3.378>
- Tillfors, M., Carlbring, P., Furmark, T., Lewenhaupt, S., Spak, M., Eriksson, A. ... Andersson, G. (2008). Treating university students with social phobia and public speaking fears: Internet delivered self-help with or without live group exposure sessions. *Depression and Anxiety*, 25, 708-717.
- Tortella-Feliu, M., Botella, C., Llabres, J., Breton-Lopez, J. M., del Amo, A. R., Banos, R. M. & Gelabert, J. M. (2011). Virtual reality versus computer-aided exposure treatments for fear of flying. *Behavior Modification*, 35, 3-30.
- Triscari, M. T., Faraci, P., D'Angelo, V., Urso, V., & Catalisano, D. (2011). Two treatments for fear of flying compared: Cognitive behavioral therapy combined with systematic desensitization or eye movement desensitization and reprocessing (EMDR). *Aviation Psychology and Applied Human Factors*, 1, 9-14.
- Vanni, F., Conversano, C., Del, D. A., Landi, P., Carlini, M., Fanciullacci, C. ... Dell'Osso, L. (2013). A survey on virtual environment applications to fear of public speaking. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, 1561-1568.
- Vika, M., Skaret, E., Raadal, M., Ost, L. G., & Kvale, G. (2009). One-vs. five-session treatment of intra-oral injection phobia: A randomized clinical study. *European Journal of Oral Sciences*, 117, 279-285.
- Wide Boman, U., Carlsson, V., Westin, M., & Hakeberg, M. (2013). Psychological treatment of dental anxiety among adults: A systematic review. *European Journal of Oral Sciences*, 121, 225-234.
- Willumsen, T., & Vassend, O. (2003). Effects of cognitive therapy, applied relaxation and nitrous oxide sedation: a five-year follow-up study of patients treated for dental fear. *Acta Odontologica Scandinavica*, 61, 93–99 .
- Willumsen, T., Vassend, O., & Hoffart, A. (2001). A comparison of cognitive therapy, applied relaxation, and nitrous oxide sedation in the treatment of dental fear. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59, 290–296.
- Wolitzky, K. B. & Telch, M. J. (2009). Augmenting in vivo exposure with fear antagonistic actions: A preliminary test. *Behavior Therapy*, 40, 57-71.
- Wolitzky-Taylor, K. B., Horowitz, J. D., Powers, M. B., & Telch, M. J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 28, 1021-1037.

Bijlage 1. De zoekstrategie

Onderwerp: Behandeling van chronische angststoornissen

Door: Angita Peterse, 12 mei 2015.

Search history specifieke fobieën (vanaf 2001)

Alleen RCT's, systematic reviews en meta-analyses

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S7	S4	Limiters - Publication Year: 2001-; Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	62
S6	S4	Limiters - Publication Year: 2001- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	4,344
S5	S4 AND (rct OR random*)	Limiters - Publication Year: 2001- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	473
S4	S1 OR S2	Limiters - Publication Year: 2001- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	4,344
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,806
S2	TI (Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia) OR KW (	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	8,484

	Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia)			
S1	DE "Ophidiophobia" OR DE "Acrophobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Phobias" OR DE "Agoraphobia"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	7,590

PubMed

Recent queries					
Search	Add builder	to	Query	Items found	Time
#64	Add		Search systematic[sb] AND (#51) Filters: Publication date from 2001/01/01	156	08:47:13
#65	Add		Search systematic[sb] AND (#51)	156	08:47:11
#55	Add		Search (Therapy/Narrow[filter]) AND (#50) Filters: Publication date from 2001/01/01	474	08:43:33
#56	Add		Search (Therapy/Narrow[filter]) AND (#50)	848	08:43:30
#57	Add		Search #47 Filters: Publication date from 2001/01/01	1705	08:25:38
#51	Add		Search (#47 OR #49) Filters: Publication date from 2001/01/01	4571	08:24:19
#50	Add		Search (#47 OR #49)	10453	08:24:19
#49	Add		Search "Phobic Disorders"[Mesh]	9381	08:23:42
#47	Add		Search Ophidiophobia [TI] OR Acrophobia [TI] OR Claustrophobia [TI] OR Phobias [TI] OR Agoraphobia [TI] OR aviophobia [TI] OR arachnophobia [TI] OR phobia [ti] OR Ophidiophobia [ot] OR Acrophobia [ot] OR Claustrophobia [ot] OR Phobias [ot] OR Agoraphobia [ot] OR aviophobia [ot] OR arachnophobia [ot] OR phobia [ot]	4113	08:22:49

CINAHL

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S18	S13	Limiters - Published Date: 20010101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	40
S17	S13	Limiters - Published Date: 20010101- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,799
S16	S14 OR S15	Limiters - Published Date: 20010101- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	73
S15	S10 OR S11	Limiters - Published Date: 20010101-; Randomized Controlled Trial Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	40
S14	S10 OR S11	Limiters - Published Date: 20010101-; Clinical Queries: Therapy - High Specificity Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	50
S13	S10 OR S11	Limiters - Published Date: 20010101- Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,799
S12	S10 OR S11	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	2,319

S11	TI Belonephobia OR Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia OR homophobia	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	581
S10	(MH "Belonephobia"# OR #MH "Agoraphobia"# OR #MH "Acrophobia"# OR #MH "Phobic Disorders"# OR #MH "Claustrophobia"# OR #MH "Dental Anxiety"# OR #MH "Homophobia"#	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	2,206

EMBASE

No.

Query

Results

438

#33

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th AND [2001-2015]/py AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim

206

#32

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th AND [2001-2015]/py AND [embase]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

2,983

#31

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th AND [2001-2015]/py AND [embase]/lim

3,357

#30

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th AND [2001-2015]/py

5,736

#29

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th

23,380

Cochrane

There are 23 results from 8873 records for your search on 'Belonephobia OR Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia OR homophobia in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'.

22 resultaten vanaf 2001.

Totalen:

RCT's

PsycInfo 473

PubMed 474

CINAHL 73

Embase 438

Totaal: 1458

Ontdubbeld en 445 dubbele verwijderd. Blijft over: 1013.

SR's/MA's

PsycInfo 62

PubMed 156

CINAHL 40

Embase 206

Cochrane 22 (Cochrane reviews)

Totaal: 486

Ontdubbeld en 71 dubbele verwijderd. Blijft over: 415.

Bijlage 2. Review protocol

Reviewprotocol –Behandeling specifieke fobie

Topic	Interventions/ epidemiology
Review question(s)	Welke interventies zijn effectief in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met een specifieke fobie, rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?
Sub-question(s)	
Objectives	1. Effectiveness of interventions for specific phobia
Criteria for considering studies for the review	
Types of participants	1. Volwassenen (> 18 jaar) met een selectieve/specifieke fobie
Intervention	Alle (Farmacotherapie, psychologische behandeling, combinatietherapie, overig, ook alternatieve therapieën)
Comparator	• Treatment as usual • Wait-list control • Active control
Critical outcomes	Symptoomvermindering, herstel
Important outcomes	Kwaliteit van leven, bijwerkingen, contra-indicaties
Time	
Study design	Systematic reviews, meta-analyses (eventueel ook RCT's)
Dosage	
Study setting/country	All
Search strategy	Databases searched: CINAHL, Pubmed, PsycInfo, EMBASE, Cochrane Date limiters: Vanaf 2001 Other limiters, e.g. design, language, age: Age: > 18 Language: All in search (zodanig abstracts selecteren op Engels, Nederlands, Duits, en Frans)
Study design filter used	Systematic reviews, meta-analyses (RCT's)
Question specific search strategy	No (search was for all interventions)
Searching other resources	• Recent existing guidelines • Checking references of included articles • Handsearch (Articles received from experts)
The review strategy	The literature will be presented via a narrative/meta-analytic synthesis of the available evidence. Well performed systematic reviews and meta-analysis appropriate to the review question will be described conform GRADE guidelines and, when available and complementary, supplemented with RCT's published since the review. The information specialist will carry out the search strategy. The reviewer(s) will select the studies in two phases, based on the 'Criteria for considering studies for the review' above: 1. Based on title and abstract. When included or in doubt: 2. Based on full text. A second reviewer is available for cross-checking, help and advice.

	Existing systematic reviews, meta-analysis (and RCT's) will be assessed on methodology, summarized and described using GRADE guidelines. Exclusion: • Comorbid anxiety disorders. Subgroup analyses/ moderation for comorbidity. • Systematic reviews describing anxiety disorders in general instead of for particular anxiety disorders in specific.
Note.	

Bijlage 3. GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden

Het niveau van de kwaliteit van het bewijs (zeer laag, laag, matig en hoog) verwijst naar de mate van vertrouwen dat men heeft in de schatting van het effect van een behandeling.

 We <i>downgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:	 We <i>upgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:
1. Beperkingen in de onderzoeksopzet of uitvoering (<i>study limitations</i>)³: hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatie-procedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet geblindeerd waren, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren.	1. Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>) : hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR).
2. Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>): hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende studies. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's).	2. Mogelijke confounders die het 'ware' effect verminderd hebben (<i>plausible confounding</i>): hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie.
3. Indirect bewijs (<i>indirectness</i>): er worden twee soorten indirect bewijs onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken. Anderzijds gaat het om verschillen in patiëntenpopulatie, inhoud van de interventie of keuze van de uitkomstmaten tussen de beschikbare studies en de uitgangsvraag die in de richtlijn wordt gesteld.	3. Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>): hiervan kan sprake zijn als een stijgende dosering van een bepaald medicijn meer effect geeft.
4. Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>): hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiëntenaantallen.	

³ Het blinderen van deelnemers en therapeuten is in deze richtlijn niet meegenomen in de beoordeling van studies rond psychosociale interventies, omdat blinderen van de deelnemers en therapeuten niet goed mogelijk is bij deze interventies.

 We <i>downgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:	 We <i>upgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:
5. Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>) van onderzoeken of uitkomstmaten. Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet <i>alle studies</i> gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine studies die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantonen.	

Bijlage 4. Summary of findings for systematic reviews of intervention studies (AMSTAR formulieren)

Exposure

Reference: Wolitzky-Taylor, K. B., Horowitz, J. D., Powers, M. B., & Telch, M. J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. <i>Clinical Psychology Review</i> , 28(6), 1021-1037.	
Methods	Study aim: To assess the efficacy of psychological approaches in the treatment of specific phobia Study design/analysis: Meta-analysis of RCT's Setting: -
Patients	Number of studies: K= 33 Number of patients: N= 1193 (in table N=1217) Age:- Sex:- Inclusion: Peer-reviewed English language articles with only adult participants 1) meeting either full DSM criteria for specific phobia or meeting all criteria except for the distress/interference criterion, 2) randomized participants to two or more treatment conditions in which at least one active treatment was compared to one or more of the following conditions (WL, placebo, another active treatment), and 3) included outcome indices that assessed target phobic symptoms as opposed to general psychological adjustment or dysfunction. Exclusion: Studies that did not report statistics that would allow for calculation of effect sizes and could not be obtained by contacting the authors. (k=4) Baseline characteristics: Not reported
Interventions	Intervention: Exposure treatments included direct or indirect confrontation with the feared stimulus, including in vivo exposure, imaginal exposure, systematic desensitization, EMDR, VR, CAVE, negative practice, therapist-assisted flooding, flooding by tape recording, and guided mastery. Non-exposure treatments included relaxation, PMR, tension techniques alone and cognitive therapy Control: Placebo included conditions that were labeled as placebo in the original studies, participants were provided a credible rationale as to how the intervention would assist them in helping them overcome their phobia, and included no procedural component known to be actively efficacious in the treatment of specific phobia. Placebo conditions included pleasant imagery, watching a nature film and being told (deceptively) that the film contained subliminal messages which would reduce fear of the target

	object, free association about childhood events, information sessions about phobias, and pulsed audio-photic stimulation (APS). Follow-up time: Ranging from 2 weeks to 14 months
Outcome	Primary: Three domains: 1) Behavioral: Behavioral avoidance tests (BAT), 2) psychophysiological responding (Heart rate, reactivity, skin conductance, systolic and diastolic blood pressure), 3) Questionnaires were included if they directly measured fear or avoidance of the phobic target (e.g. acrophobia questionnaire). Secondary: -
Results	Data from 33 randomized treatment studies were subjected to a meta-analysis to address questions surrounding the efficacy of psychological approaches in the treatment of specific phobia. As expected, exposure-based treatment produced large effects sizes relative to no treatment (k=18, N=961, Cohen's d= 1.05, p < 0.001). They also outperformed placebo conditions (k=5, N=316, Cohen's d = 0.48, p < 0.001) and alternative active psychotherapeutic approaches (k=10, N=80, Cohen's d = 0.44, p < 0.001). Treatments involving in vivo contact with the phobic target also outperformed alternative modes of exposure (e.g., imaginal exposure, virtual reality, etc.) at post-treatment (k=7, N=357, Cohen's d = 0.38, p < 0.001) but not at follow-up (k=6, N=306, Cohen's d = 0.20, p < 0.10). Multi-session treatments did not outperformed single-session treatments (k=4, N=194, Cohen's d = 0.11, p > 0.10), yet moderator analyses revealed that more sessions predicted more favorable outcomes for exposure as well as all treatments compared to WL. Contrary to expectation, effect sizes for the major comparisons of interest were not moderated by type of specific phobia. Conclusion: Results indicate large effect sizes for exposure treatment compared to WL as well as placebo, and moderate effect sizes compared to alternative active psychotherapeutic approaches. Still, these results need to be interpreted cautiously as studies were included which did not comprise only adults with DSM-diagnosed specific phobia, and no characteristics of the primary studies were provided.
Quality Assessment (AMSTAR)	+: -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? +/- 6. Were the characteristics of the included studies provided? - 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? - 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? - 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? - <i>– (FIXED EFFECTS MODEL was used on all analyses, except for the moderator analyses, while based on Q-tests there is significant evidence to suggest heterogeneity, I² not reported)</i>

	10. Was the likelihood of publication bias assessed? – 11. Was the conflict of interest stated? – GRADE: RoB: Geen exacte RoB assessment uitgevoerd van de individuele studies. In Grading is follow-up tijd en blinding (wat nauwelijks mogelijk is bij gedragsinterventies) wel meegewogen. Inconsistency: Test voor heterogeniteit is significant (o.b.v. fixed effect models), I^2 niet gerapporteerd, vanwege heterogeniteit zijn moderatie-analyses uitgevoerd, maar zonder aan te geven of dat de heterogeniteit vermindert/verklaart. Indirectness of evidence: Downgraden voor het feit dat in deze meta-analyse ook studies zijn meegenomen die DSM-criterium niet strikt hanteren. Imprecision of results: Bij exposure vs. Wachtlijst en vs. Placebo niet downgraden voor het feit dat 'fixed effects' modellen zijn gebruikt en geen forest plot is gerapporteerd, want N is groot en betrouwbaarheidsintervallen vallen duidelijk binnen het klinisch relevante gebied. Ook wanneer geen significant effect is gevonden niet downgraden, want er is geen effect gevonden ondanks fixed effects. Publication bias: Unclear, geen test, geen funnelplot General conclusion: moderate review
--	--

Attention focus of exposure

Reference: Podină, I. R., Koster, E. H., Philippot, P., Dethier, V., & David, D. O. (2013). Optimal attentional focus during exposure in specific phobia: a meta-analysis. <i>Clinical psychology review</i> , 33(8), 1172-1183.	
Methods	Study aim: To review the efficacy of attentionally focused exposure against distracted and attentionally uninstructed exposure in treating specific phobia. Study design: meta-analysis of RCT's. Analysis: Intention-to-treat Setting: -
Patients	Number of studies: K= 7 (total of 15 including analogue samples) Number of patients: N= 253 (total of 444 including analogue samples) Age: Mean age in 5 of the 7 studies = 27.7 (range = 17.5 to 35) Sex: mean % of female = 79.6 (range = 55-100%) Inclusion: Studies published in English up to 2012 which 1) assessed distress, 2) included samples with high anxiety or clinically diagnosed anxiety, 3) had sufficient data to compute between-group effect-size, 4) participants were randomly assigned to at least two out of the three targeting experimental groups (i.e., focused, distracted, and/or uninstructed exposure, and 5) focus and distraction tasks were performed during

	exposure; and 6) dealt with specific phobia. (Apart from the abovementioned inclusion criteria in the review, we included only studies among samples with DSM-diagnosed specific phobia). Exclusion: Non-standard therapeutic forms of exposure therapy, such as extinction studies or EMDR. Exposure paired with other forms of therapy or add-ons. Non-randomized studies. Uncontrolled studies, studies with cross-over designs and studies with analogue samples, like student volunteers. Baseline characteristics: not provided
Interventions	Intervention/control: Comparing in a two-by-two manner distracted exposure, focused exposure, and attentionally uninstructed exposure (uninstructed vs. distracted; uninstructed-focus; distracted-focus). Follow-up time: 1-4 weeks
Outcome	Primary: anxiety levels (BAT, SPQ, SFR) Secondary: HR, SUDS
Results	Results from studies on clinical samples show no significant difference between distraction and focused exposure on at posttest ($k=6$, $N=225$, $g = 0.427$ (-0.183, 1.037), yet significant heterogeneity across studies $Q = 23.881$, $p < 0.000$) and follow-up ($k=5$, $N =$ unclear, $g = 0.351$ (-0.471, 1.173), yet significant heterogeneity across studies $Q = 23.373$, $p < 0.000$). Also no significant differences were observed between distraction and focused exposure at posttest on behavior (BAT) ($k = 2$, $N = 87$, $g = 0.750$ (-0.981, 2.481), yet significant heterogeneity across studies $Q = 12.202$, $p < 0.000$)
Quality Assessment (AMSTAR)	+: -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? ? 2. Was there duplicate study selection and data extraction? No 3. Was a comprehensive literature search performed? Yes 4. Were limitations in the literature search reported? Yes 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? No/Yes 6. Were the characteristics of the included studies provided? Yes 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? Yes 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? Yes 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? Yes 10. Was the likelihood of publication bias assessed? Yes 11. Was the conflict of interest stated? No GRADE: RoB: Geen exacte RoB assessment uitgevoerd van de individuele studies. In Grading is follow-up tijd en blinding (wat nauwelijks mogelijk is bij gedragsinterventies) wel meegewogen. Inconsistency: Test voor heterogeniteit is significant, I^2 is not reported for the separate analyses on clinical samples.

	Indirectness of evidence: Separate analyses for the subgroup of studies among clinical samples. Imprecision of results: Downgraded for imprecision: N is relatively small for analyses among clinical samples (only outcomes on distress N was higher than 200). BIs are broad including 0 and clinical relevance levels. Publication bias: Unclear. No test for publication bias or funnel plot for the subgroup of studies among clinical samples. General conclusion: Moderate review
--	---

Medicatie

Reference: Choy, Y., Fyer, A. J., & Lipsitz, J. D. (2007). Treatment of specific phobia in adults. <i>Clinical psychology review</i> , 27(3), 266-286.	
Methods	Study aim: To review the acute and long-term effectiveness of in vivo exposure, virtual reality, cognitive therapy and other treatments in treating specific phobia. Study design: review of controlled studies (we included only RCT's). Analysis: Descriptive review (analyses of included studies mainly unclear) Setting: US, Norway, Sweden
Patients	Number of studies: K= 4 Number of patients: N= 155, yet 2 studies were three-legged intervention studies including two intervention or two control groups (only 14 out of 43 individuals in one of these two studies were in the medication group). Age: Unclear Sex: Unclear Inclusion: Acute treatment studies published in English between 1960 and 2005 among adult samples aged 18 and over, with an initial sample size of at least 10 subjects per treatment group among subjects with a specific irrational fear or specific phobia, and a controlled study design Exclusion: Uncontrolled studies, studies with cross-over designs and studies with analogue samples, like student volunteers. Baseline characteristics: not provided
Interventions	Intervention: medication Benzodiazepine (alprazolam), General anesthesia Control: Placebo, TAU, behavioral therapy, hypnotherapy Follow-up time: 2 studies: unclear, remaining 3 studies varying from 1 wk, 3 mo to 2 years of FU.
Outcome	Primary: anxiety levels (BAT, SUDS) Secondary: completion of dental treatment or actual flight
Results	Only one study suggests benzodiazepines might be helpful in acute situations, like enabling a flying phobic to complete a flight, but the anxiety returns without medication.

	In dental phobia, sedation (general anaesthesia) might enable acute dental treatment, but general anesthesia is less effective than behavioral therapy. Conclusion: Only a small number of studies investigated the effectiveness of medication in treating subjects with specific phobia. Studies used various medications and control groups, reported on different outcome measures, had a small sample size and most studies assessed only direct and no longer-term follow-up effects.
Quality Assessment (AMSTAR)	+: -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? ? 2. Was there duplicate study selection and data extraction? - 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? - 6. Were the characteristics of the included studies provided? -* 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? - 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? ? 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? NA 10. Was the likelihood of publication bias assessed? - 11. Was the conflict of interest stated? - Geen grading toegepast aangezien geen meta-analyse is uitgevoerd. General conclusion: Moderate review

*A small number of study characteristics was provided in a table only for the studies with long-term follow-up assessments. Individual studies were obtained for additional information, yet full-texts of two studies were not available.

Toegevoegde effect van d-cycloserine op exposure behandeling

Reference: Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. The Cochrane database of systematic reviews, 5, CD007803-CD007803.	
Methods	Study aim: To assess the effect of DCS augmentation of cognitive and behavioral therapies compared to placebo augmentation of cognitive and behavioral therapies in the treatment of anxiety and related disorders (for this review we only included studies on specific phobia among adults aged 18 and over). Additionally to assess the efficacy and tolerability of DCS across different anxiety and related disorders. Study design: Meta-analysis of RCT's Analysis: intention-to-treat analysis at least in 2 of the three RCT's Setting: Recruitment from the general population to a research clinic
Patients	Number of studies: K= 3 studies on specific phobia

	Number of patients: N=76 Age: Ori et al., 2015 included all ages, we included only those RCT's among adults aged 18 and over. Sex: 1 study did not report on gender, the other two included 59,3 and 60% females. Inclusion: No restrictions on language, setting, date or publication status. All patients diagnosed with specific phobia according to DSM-II, DSM-IV, DSM-IV-TR and DSM-V criteria irrespective of age, gender or ethnicity. Patients diagnosed with a comorbid DSM Axis I anxiety disorder were included on the condition that the primary anxiety disorder was the most significant source of distress. Participants who were receiving pharmacotherapy were also included when having achieved a stable dose, according to trial investigators. Exclusion:- Baseline characteristics: Mean age in the intervention groups ranged from 29,3 to 46,4 across studies.
Interventions	Intervention: 50 mg or 500 mg of DCS prior or immediately after (virtual reality or graded) exposure therapy Control: Placebo pill prior or immediately after (virtual reality or graded) exposure therapy Follow-up time: Ranging from 1 wk to 3 months
Outcome	Primary: All three reported on response, withdrawal and anxiety Secondary: 2 reported adverse events
Results	The overall effect of DCS and cognitive and behavioral therapies versus placebo and cognitive and behavioral therapies among adults was not significant for treatment responders (RR (95% CI): 1.00 (0.61, 1.65) at the end of treatment (k =3, n = 76), not significant for treatment responders at 1 -3 month follow-up (RR: 1.36 (0.49, 3.79) (k=2, n=56). Also, no significant effects were observed for treatment acceptability (withdrawals from treatment at end of treatment (RR: 5.0 (0.27, 92.62), k=3, n=76). The single study that reported on remission (Tart et al., 2013) showed non-significant effects at end of treatment (RR: 0.93 (0.53, 1.65)) and at 1 month follow-up (RR: 1.04 (0.61, 1.76). Overall no significant effects were observed on phobia-specific anxiety symptoms (AAQ and Snake Questionnaire) (SMD: -.51 (-1.14, 0.13) at end of treatment (k=3, n=76) and 1-3 month follow-up (SMD: -.25 (-0.80, 0.31), k=2, n=178).
Quality Assessment (AMSTAR)	+, -, ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? * -

	6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? **? 11. Was the conflict of interest stated? ? GRADE (overgenomen uit review): Double downgrade for imprecision as total N =76, heterogeneity across studies (different types of intervention) and inconsistency of results. General conclusion: Good review, small number of studies on specific phobia
--	--

*Er is wel een flowchart en lijst met geïnccludeerde studies, maar geen referentielijst met geëxcludeerde studies.

**Publication bias was assessed using the eye-ball method, as according to the authors and with reference to Higgins (2011) tests for funnel-plot asymmetry could be used only when at least 10 studies are included.