

# TOTSTANDKOMING EN METHODEN

NHG-Behandelrichtlijn Koortslip (herpes labialis)

*Utrecht, november 2017*



nederlands huisartsen  
genootschap

# Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Koortslip (herpes labialis)



nederlands huisartsen  
genootschap

Utrecht, november 2017

# Inhoudsopgave

<b>1 Samenstelling werkgroep</b>	<b>3</b>
<b>2 Inleiding</b>	<b>4</b>
2.1 Doel van de NHG-Behandelrichtlijn	4
2.2 Afbakening van het onderwerp	4
2.3 Werkwijze	4
2.4 Gebruikers van de richtlijn	4
2.5 Patiëntenperspectief	4
2.6 Presentatie	4
2.7 Implementatie	4
2.8 Juridische status van richtlijnen	4
2.9 Delegeren van taken	4
2.10 Inbreng van de patiënt	5
2.11 Belangenverstrengeling	5
2.12 Financiering	5
<b>3 Methoden</b>	<b>6</b>
3.1 Ontwikkelproces	6
3.1.1 Knelpuntenanalyse	6
3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen	6
3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur	6
3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs	6
3.1.5 Doelmatigheid	6
3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen	6
3.2 Commentaar- en autorisatiefase	6
3.3 Procedure voor herziening	7
<b>4 Bijlagen</b>	<b>8</b>
4.1 Bijlage 1 Uitgangsvragen	8
4.2 Bijlage 2 Zoekstrategieën	8

# 1 Samenstelling werkgroep

De werkgroep bij behandelrichtlijnen wordt op bureauniveau vanuit de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG samengesteld.

<b>Werkgroeplid</b>	<b>Affiliatie/instelling</b>
Zamire Damen	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Egbert de Jongh	Wetenschappelijk medewerker NHG, arts
Dr. Jip de Jong	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p., epidemioloog
Masja Loogman	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Lisette Verlee	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Laura de Vries	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Dr. Iris Wichers	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. Margriet Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Dr. Gerda van der Weele	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Monique Verduijn	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, apotheker

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:

- Lian Hielkema, medisch informatiespecialist
- Prof. dr. Jako Burgers, hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap en huisarts
- Aswintha Zuidhoek, managementassistent

S.D. Ivens en R.F. van Geel, aios huisartsgeneeskunde, droegen bij aan de noten 10 en 11 over lokale antivirale behandeling.

## 2 Inleiding

### 2.1 Doel van de NHG-Behandelrichtlijn

Deze behandelrichtlijn geeft aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met een koortslip.

### 2.2 Afbakening van het onderwerp

Het sterke vermoeden van de aandoening in de titel wordt in deze NHG-Behandelrichtlijn als uitgangspunt genomen voor het beleid. De gegevens in de paragrafen *Achtergronden* en *Diagnostiek* in de behandelrichtlijn zijn ontleend aan algemeen geldende en gangbare bronnen, zoals (multidisciplinaire) richtlijnen en recente overzichtsartikelen en leerboeken.

In deze richtlijn is uitgegaan van uitgangsvragen over beleid die de werkgroep aan het begin van het traject heeft vastgesteld.

### 2.3 Werkwijze

De ontwikkeling van de NHG-Behandelrichtlijn is gestart in 2016. In een werkgroepvergadering heeft de werkgroep een conceptrichtlijn besproken. Daarvoor werd de literatuur systematisch samengevat en vertaald in aanbevelingen voor de praktijk (zie ook paragraaf 3.1).

### 2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

### 2.5 Patiëntenperspectief

De behandelrichtlijn is in de commentaarronde aangeboden en becommentarieerd door de Patiëntenfederatie Nederland.

### 2.6 Presentatie

Deze versie van de NHG-Behandelrichtlijn is een inhoudelijke herziening van de oorspronkelijke FarmacoTherapeutische Richtlijn (FTR), met heldere en korte aanbevelingen en een transparante en expliciete verantwoording van de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.

### 2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

### 2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Het persoonlijk inzicht van de huisarts is bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze behandelrichtlijn bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

### 2.9 Delegeren van taken

NHG-Behandelrichtlijnen bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door

duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de behandelrichtlijnen daarvoor geen concrete aanbevelingen.

### **2.10 Inbreng van de patiënt**

De NHG-Behandelrichtlijnen geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

### **2.11 Belangenverstremming**

Alle werkgroepleden hebben omdat zij werkzaam zijn bij het NHG een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming ingevuld. Geen van de werkgroepleden meldde belangenverstremming. De ingevulde belangenverklaringen zijn in te zien bij het onderdeel Behandelrichtlijnen op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

### **2.12 Financiering**

De totstandkoming van deze richtlijn is gefinancierd door het Nederlands Huisartsen Genootschap.

## 3 Methoden

### 3.1 Ontwikkelproces

Het proces van het ontwikkelen van de behandelrichtlijn heeft plaatsgevonden volgens de handleiding 'Ontwikkelen van NHG-Behandelrichtlijnen (2016)' (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)). Deze handleiding is een verkorte versie van en verwijst waar mogelijk naar de handleiding 'Ontwikkelen van NHG-Standaarden' (2014) (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

#### 3.1.1 Knelpuntenanalyse

Bij de start van het traject zijn knelpunten in beleid geïnventariseerd door de NHG Adviesraad Standaarden (NAS), afhankelijk van het onderwerp een wetenschappelijk vereniging en de werkgroep.

#### 3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn uitgangsvragen op het gebied van beleid geprioriteerd en bij voorkeur geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patiënt, intervention, control, outcome*). Het overzicht van de uitgangsvragen is opgenomen in bijlage 1.

#### 3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag werd een literatuursearch uitgevoerd door een informatiespecialist van het NHG. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze behandelrichtlijn (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

#### 3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Bij het beoordelen en beschrijven van het bewijs wordt gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van de interventies met speciale aandacht voor het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. De noten die het bewijs voor het beleid beschrijven maken gebruik van de koppenstructuur zoals die in NHG-Standaarden gebruikelijk is. Soms wordt hierbij gebruikgemaakt van een GRADE-profiel.

#### 3.1.5 Doelmatigheid

In deze richtlijn wordt ook aandacht besteed aan doelmatigheid van de verschillende interventies. Kosten worden bij het proces van bewijs naar aanbeveling meegewogen door de werkgroep door aannames hierover te maken. Uitgangspunt daarbij is het NHG-Standpunt 'NHG-werkwijze keuze geneesmiddelen'. Er zijn geen formele kosteneffectiviteit- of budget-impactanalyses gedaan.

#### 3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd door een wetenschappelijk medewerker samengevat (J. de Jong) en beoordeeld. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens eventuele aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van het wetenschappelijk bewijs en (informele) consensus binnen de werkgroep.

### 3.2 Commentaar- en autorisatiefase

In mei 2017 werd de conceptrichtlijn voor commentaar van huisartsen op het via internet beschikbare ledenforum van huisartsen (HAweb) van de NHG-website geplaatst. Er werden vijf commentaren retour ontvangen.

Daarnaast werd commentaar op de behandelrichtlijn gevraagd van: de Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC), AJN Jeugdartsen Nederland, Het Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen (NKFK), De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) het Instituut voor

Verantwoord Medicijngebruik (IVM); het Geneesmiddelenbulletin; InEen en Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

De NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde beoordeeld of de conceptrichtlijn antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. Op 6 september 2017 werd de behandelrichtlijn becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).

### **3.3 Procedure voor herziening**

Deze behandelrichtlijn wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2022 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van deze behandelrichtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.



## 4 Bijlagen

### 4.1 Bijlage 1 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag		Cruciale uitkomstmaten (O)
<i>Beleid</i>		
1 (Noot 6)	Welke niet-medicamenteuze maatregelen zijn effectief bij een koortslip?	- Duur van de klachten, ernst (grootte en pijn) - Bijwerkingen
2 (Noten 12 en 13)	Verkort het gebruik van een oraal antiviraal middel (zoals aciclovir, valaciclovir of famciclovir) de duur van de klachten bij immunocompetente patiënten met een episode van een koortslip?	- Duur van de klachten, ernst (grootte en pijn) - Bijwerkingen
3 (Noten 10 en 11)	Verkort het gebruik van een lokaal antiviraal middel (zoals aciclovir 5% of penciclovir 1%) de duur van de klachten bij immunocompetente patiënten met een episode van een koortslip?	- Duur van de klachten, ernst (grootte en pijn) - Bijwerkingen
4 (Noten 14 en 15)	Welke interventies (niet-medicamenteus, oraal of lokaal ) zijn effectief om een koortslip te voorkomen?	- Duur van de klachten, ernst (grootte en pijn) - Bijwerkingen

### 4.2 Bijlage 2 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag 1	
Zoekdatum	30 maart 2016
Database searched	PUBMED
Zoektermen	(herpes labialis[mh] OR cold sore*[tiab] OR fever blister*[tiab] OR herpes labialis[tiab] OR herpes simplex labialis[tiab]) AND (heat*[tiab] OR dressing*[tiab] OR patch*[tiab] OR bandag*[tiab] OR bandages, hydrocolloid[mh] OR hydrocolloid[tiab]) NOT (child[mh] NOT adult[mh])

Uitgangsvragen 2 en 3	
Zoekdatum	28 april 2016
Database searched	PUBMED
Zoektermen	(herpes labialis[mh] OR cold sore*[tiab] OR fever blister*[tiab] OR herpes labialis[tiab] OR herpes simplex labialis[tiab] OR orofacial herpes[tiab]) AND (acyclovir[mh] OR acyclovir[tiab] OR aciclovir[tiab] OR famciclovir[tiab] OR famciclovir[tiab] OR valaciclovir[tiab] OR valaciclovir[tiab] OR valaciclovir[tiab] OR valaciclovir[tiab] OR penciclovir[tiab] OR penciclovir[tiab] OR penciclovir[tiab] OR pencyclovir[tiab] OR antiviral agents[mj] OR topical antiviral*[tiab] OR oral antiviral*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR (double[tw] AND blind*[tw]) OR placebo[tw] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab]) NOT (child[mh] NOT adult[mh])

**Uitgangsvraag 4**

Zoekdatum 29 augustus 2016

Database searched PUBMED

Zoektermen (herpes labialis[mh] OR cold sore\*[tiab] OR fever blister\*[tiab] OR herpes labialis[tiab] OR herpes simplex labialis[tiab]) AND (zinc oxide[all fields] OR zinc sulfate[all fields] OR lidocaine[all fields] OR antiviral agents[tiab] OR antiviral agents[mh]) AND (prevention[all fields] OR prevent\*[tiab])

## Bijlage 5 GRADE evidenceprofielen

### 5.1 GRADE evidenceprofiel bij uitgangsvraag 2

**Auteur(s):** J. de Jong

**Vraagstelling:** Systemic antiviral therapy versus placebo for herpes labialis

**Literatuur:** Chen 2017

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Systemic antiviral therapy	Placebo	Relatief (95%-CI) Absoluut (95%-CI)		
<b>Genezingsduur klassieke laesies</b>											
8	RCT	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	Geen aanwijzingen	865	951	MD <b>1,19 dagen minder</b> (1,39 minder tot 0,99 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
<b>Genezingsduur alle laesies</b>											
5	RCT	niet ernstig <sup>d</sup>	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig	Geen aanwijzingen	1361	1278	MD <b>0,88 dagen minder</b> (1,04 minder tot 0,71 minder)	⊕⊕○○ REDELIJK	CRUCIAAL
<b>Duur van de pijn</b>											
8	RCT	niet ernstig <sup>a,f</sup>	ernstig <sup>g</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>h</sup>	Publication bias strongly suspected <sup>c</sup>	1463	1416	MD <b>0,4 dagen minder</b> (0,65 minder tot 0,15 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval MD: Mean difference

a. The authors state that of the 16 studies five had low risk of bias, six had a high risk of bias and five had an unclear risk of bias, but no information on the quality of individual studies was provided. However, 5 studies reporting on this outcome were included in a sensitivity analysis of low risk of bias studies (excluded studies had low weight).

The results were similar. We therefore did not downgrade for ROB.

b. By eyeballing no serious inconsistency in the topical subgroup analysis.  $I^2 = 0\%$ .

c. A funnel plot demonstrated asymmetry. No information is provided whether this applied to the subgroup of studies on systemic medication.

d. The authors state that of the 16 studies five had low risk of bias, six had a high risk of bias and five had an unclear risk of bias, but no information on the quality of individual studies was provided. In a sensitivity analysis of low risk of bias studies reporting on this outcome the same 5 studies were included. We therefore did not downgrade for ROB.

e. By eyeballing there is some heterogeneity.  $I^2 = 39\%$  (moderate).

f. The authors state that of the 16 studies included five had low risk of bias, six had a high risk of bias and five had an unclear risk of bias, but no information on the quality of individual studies was provided. However, 5 of the studies reporting on this outcome were included in a sensitivity analysis of low risk of bias studies. The results of the sensitivity analysis were more outspoken in favor of the intervention. We therefore did not downgrade for ROB.

g. By eyeballing considerable heterogeneity was found,  $I^2 = 83\%$ .

h. Results may be of limited clinical relevance.

## 5.2 GRADE evidenceprofiel bij uitgangsvraag 3

Auteur(s): J. de Jong

Vraagstelling: Topical antiviral versus placebo for herpes labialis

Literatuur: Chen 2017

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Topical antiviral	Placebo	Absoluut (95%-CI)		
<b>Genezingsduur klassieke laesies</b>											
6	RCT	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	Geen aanwijzingen	738 <sup>d</sup>	531 <sup>d</sup>	MD <b>0,8 dagen minder</b> (1,15 minder tot 0,45 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
<b>Genezingsduur alle laesies</b>											
5	RCT	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig	Geen aanwijzingen	1046 <sup>d</sup>	1102 <sup>d</sup>	MD <b>0,56 dagen minder</b> (0,74 minder tot 0,37 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
<b>Duur van de pijn</b>											
2	RCT	niet ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>g</sup>	Publication bias strongly suspected <sup>c</sup>	682 <sup>d</sup>	703 <sup>d</sup>	MD <b>0,35 dagen lager</b> (0,54 lager tot 0,16 lager)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval MD: Mean difference

a. The authors state that of the 16 studies five had low risk of bias, six had a high risk of bias and five had an unclear risk of bias. Since no information on the quality of individual studies was provided it remains unclear whether there was a risk of bias for topical treatment. We therefore downgraded 1 level.

b. By eyeballing no serious inconsistency in the topical subgroup analysis.  $I^2 = 3\%$ .

c. A funnel plot demonstrated asymmetry. No information is provided whether this applied to the subgroup of topical studies.

d. Note that these are episodes of herpes labialis.

e. By eyeballing no serious inconsistency in the topical subgroup analysis.  $I^2 = 0\%$ .

f. These two studies are also included in a sensitivity analysis of studies with a low risk of bias.

g. Results may be of limited clinical relevance.

© Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap  
Mercatorlaan 1200  
3528 BL Utrecht  
Postbus 3231  
3502 GE Utrecht  
Tel. 030 - 282 35 00  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

# Totstandkoming en methoden