



S2k-Leitlinie (Leitlinienreport)

# Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut

AWMF-Registernummer: 007-101

Stand: April 2023

Gültig bis: April 2028

## **Federführende Fachgesellschaften:**

Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)  
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

## **Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)/Erstfassung  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

## **Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen:**

Arbeitsgemeinschaft Oral- und Kieferchirurgie bei der DGZMK (AGOKi)  
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)  
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)  
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)  
BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V.

publiziert  
bei:



### **Federführende Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Prof. Dr. Jochen Jackowski (AKOPOM/DGZMK; federführender Autor und Leitlinienkoordination)  
PD Dr. Frank Peter Strietzel (BDO)

### **Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Dr. Andreas Altenburg (DDG)  
Prof. Dr. Hagen S. Bachmann  
Sofia Beisel (BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V.)  
Dr. Pia Haßkamp (DGHNO-KHC)  
PD Dr. Marcel Hanisch  
Dr. Rugzan Jameel Hussein (KZBV)  
PD Dr. Tilmann Kallinich (DGKJ)  
Prof. Dr. Ina Kötter (DGIM)  
Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert (DGMKG)  
Prof. Dr. Andrea Maria Schmidt-Westhausen (AGOKI)  
Prof. Dr. Wilko Weichert (DGP/BDP)

### **Methodik:**

Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)  
Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)  
Dr. Anke Weber M.Sc. (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

**Jahr der Ersterstellung:** November 2016

**vorliegende Aktualisierung/ Stand:** 30.04.2023, **Version:** 2.0

**gültig bis:** 30.04.2028

*Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.*

*Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK ([www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de)) oder der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Webseiten heruntergeladen haben, sollten Sie dort nochmals prüfen, ob es ggf. eine aktuellere Version gibt.*

## Inhalt

1.	Geltungsbereich und Zweck .....	3
1.1	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas.....	3
1.2	Zielorientierung der Leitlinie .....	3
1.3	Patientenzielgruppen .....	4
1.4	Versorgungsbereich.....	4
1.5	Anwenderzielgruppe und Adressaten der Leitlinie .....	4
1.6	Ausnahmen von der Leitlinie.....	4
2.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	5
2.1.	Federführende Fachgesellschaften: .....	5
2.2.	Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen: .....	5
2.3.	Methodik .....	6
2.4.	Patientenvertreter.....	6
3.	Methodologische Exaktheit.....	6
3.1.	Übersicht zum methodischen Vorgehen.....	6
3.1.1.	Schlüsselfragen.....	7
3.2.	Verwendung existierender Leitlinien zum Thema .....	7
3.3.	Systematische Literaturrecherchen .....	7
3.3.1.	Literaturrecherche: Epidemiologie.....	7
3.3.1.1.	Ergebnisse.....	9
3.3.2.	Literaturrecherche: Aphthen oder aphthoide Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren .....	15
3.3.2.1.	Ergebnisse.....	18
3.3.3.	Literaturrecherche: Differenzialdiagnosen .....	32
3.3.4.	Literaturrecherche: Therapiestrategien .....	35
3.4.	Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung.....	52
3.5.	Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsstärken	53
3.6.	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen .....	54
4.	Redaktionelle Unabhängigkeit .....	54
4.1.	Finanzierung der Leitlinie .....	54
4.2.	Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten .....	54
5.	Verbreitung und Implementierung .....	56

5.1. Verwertungsrechte.....	56
6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	57
ANHANG .....	58
6.1. Erklärung über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung.....	58
6.2. Literaturverzeichnis zum Leitlinienreport und zu den Ergebnissen der Literaturrecherchen. 64	
6.3. Abkürzungsverzeichnis .....	82
6.4. Tabellenverzeichnis zum Leitlinienreport .....	84

## 1. Geltungsbereich und Zweck

Informationen zu Geltungsbereich und Zweck können der Langfassung der Leitlinie (Kapitel 1) entnommen werden.

### 1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Rezidivierende Aphthen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Mund- und Rachenschleimhaut. Sie beginnen meist im zweiten und dritten Lebensjahrzent. Orale Aphthen sind jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen die häufigste Mundschleimhautläsion. Rezidivierende Aphthen können familiär gehäuft auftreten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Zahnärzten, Fachzahnärzten sowie Ärzten und Fachärzten für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie sowie Fachärzten für Haut und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin und Gastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung Kinder- und Jugend-Gastroenterologie, Kinder- und Jugend-Rheumatologie sowie Fachärzten für Pathologie eine Hilfestellung für den Umgang mit Patienten mit oralen und pharyngealen Aphthen oder aphthoiden Läsionen anzubieten. Aus der unklaren Ätiologie oraler und pharyngealer Aphthen sowie aphthoider Läsionen, dem Auftreten mit unterschiedlich beeinträchtigenden Häufigkeiten und Erscheinungsbildern, einer relativ weiten Spannweite der Dauer der Erkrankung mit rezidivierenden Aphthen zwischen wenigen Monaten bis zu 40 Jahren sowie möglichen im Zusammenhang bestehenden systemischen Erkrankungen und den sich daraus ergebenden verschiedenen differenzialdiagnostischen Abwägungen können diagnostische und therapeutische Unsicherheiten entstehen. Als Differentialdiagnosen der Aphthen kommen Malignome und deren Vorstufen, andere Stomatopathien, reaktive Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut, gastrointestinale Symptome, mukokutane Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bullöse und lichenoide Dermatosen und Infektionskrankheiten in Betracht.

### 1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Die Ziele dieser Leitlinie sind

- die klinische Differenzierung zwischen Aphthe und aphthoide Läsion
- die Auflistung der häufigen und seltenen Differenzialdiagnosen zu den oropharyngealen Aphthen (Verwechslungsmöglichkeiten)
- die Zusammenstellung von Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum mit oropharyngealen Aphthen in Form rezidivierender Aphthen assoziiert sind
- die Darstellung aktueller therapeutischer Regime:
  - A. generelle Empfehlungen
  - B. Lokaltherapie bei benignen oropharyngealen Aphthosen mit den drei klinischen Varianten vom Typus minor (Mikulicz), Typus major (Sutton) und Typus herpetiformis

(Cooke), bei prämenstruellen Aphthen, bei der Aphthosis von HIV-positiven Patienten und bei den rezidivierenden oralen Aphthen des Behçet-Syndroms

Mit der Verbreitung und Umsetzung dieser Leitlinie soll erreicht werden:

- die Erkennung von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut,
- die Abgrenzung zu Vorläuferläsionen des oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms,
- die Abgrenzung zu einem manifesten oropharyngealen Plattenepithelkarzinom,
- die Vermeidung einer iatrogen bedingten Verzögerung in der Diagnosestellung einer malignen Mund- und/oder Rachenschleimhautveränderung und in der Folge einer zu spät eingeleiteten Therapie; fachärztliche spezialisierte Diagnostik und Weiterbehandlung des betroffenen Patienten bei Verdacht auf Vorliegen eines oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorstufen,
- die Steigerung der Versorgungsqualität von Patienten mit oropharyngealen Aphthen und aphthoiden Läsionen durch in dieser Leitlinie empfohlene Medikationen.

### 1.3 Patientenzielgruppen

Patienten mit akuten oder chronisch rezidivierend auftretenden Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut.

### 1.4 Versorgungsbereich

Diese Leitlinie wird primär für den ambulanten Versorgungsbereich entwickelt.

Bei Krankheiten mit aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut ist allerdings auch der teilstationäre bzw. stationäre Versorgungsbereich betroffen, weil atypische Aphthen bzw. Behçet-Syndrom (synonym für M. Adamantiades-Behçet)-verdächtige aphthoide Läsionen, aphthoide Läsionen bei HIV-infizierten, bei therapeutisch immunsupprimierten oder immunkompromittierten Patienten, Patienten mit Arteriitiden unterschiedlicher Genese und einem M. Crohn oder anderen entzündlichen Darmerkrankungen mit extraintestinalen Symptomen sowie bei Patienten mit oropharyngealen Malignomen bzw. malignen Systemerkrankungen (Leukämien, Lymphome, generalisierte zytophagische Histiozytosen) auftreten können.

### 1.5 Anwenderzielgruppe und Adressaten der Leitlinie

- Zahnärzte und Fachzahnärzte
- Ärzte und Fachärzte, insbesondere für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie sowie z. B. Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin, Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung, sowie Pathologie
- zur Information von Ärzten weiterer Fachrichtungen, insbesondere Gastroenterologie, Kinder- und Jugend-Gastroenterologie sowie Kinder- und Jugend-Rheumatologie

## 1.6 ,Ausnahmen von der Leitlinie

Die Leitlinie Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut besitzt eine enge differenzialdiagnostische Beziehung zur S2k-Leitlinie von DGMKG und DGZMK „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (Hertrampf & Kunkel 2019; AWMF-Register-Nr. 007-092). Es wird deshalb in dieser Leitlinie an den differentialdiagnostisch relevanten Stellen auf diese Leitlinie verwiesen. Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms sind nicht Bestandteil der Handlungsempfehlungen des vorliegenden Dokuments.

In diesem Zusammenhang wird außerdem auf die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von blasenbildenden Dermatosen verwiesen [Worm et al. 2019 (AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foiaceus und des bullösen Pemphigoids“.(013-071) 2019.), Schmidt et al. 2015; Eming et al. 2015; Hofmann et al. 2022 (AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids“ (013-102), 2022)].

## 2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 2.1. Federführende Fachgesellschaften:

- Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Prof. Dr. med. dent. Jochen Jackowski (federführender Autor, Leitlinienkoordination; Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke)

- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

### 2.2. Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen:

Dr. Andreas Altenburg (DDG; Hochschulklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Hochschulabteilung der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane am Städtischen Klinikum Dessau; Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)

Frau Sofia Beisel (BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V., Stuttgart)

PD Dr. Marcel Hanisch (AGOKi/Beisitz ohne Stimmrecht, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Dr. Pia Haßkamp (DGHNO-KHC; Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde)

Dr. Rugzan Jameel Hussein (KZBV; Berlin)

PD Dr. Tillmann Kallinich (DGKJ, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik, Sozialpädiatrisches Zentrum)

Prof. Dr. Ina Kötter (DGIM; Abt. Innere Medizin III, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Klinikum Bad Bramstedt)

Prof. Dr. Andrea-Maria Schmidt-Westhausen (AGOKi; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie)

PD Dr. Frank Peter Strietzel (BDO; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie)

Prof. Dr. Wilko Weichert (DGP/BDP; Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München)

Prof. Dr. Hagen S. Bachmann (pharmakologische Beratung – ohne Mandat; Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie)

## 2.3. Methodik

- Dr. Anke Weber M.Sc (Leitlinienbeauftragte DGZMK, neutrale Moderation)
- Dr. Silke Auras (Leitlinienbeauftragte DGZMK)
- Dr. Birgit Marré (Leitlinienbeauftragte DGZMK)

## 2.4. Patientenvertreter

Die Leitlinie wurde mit Beteiligung von Patientenvertretern erstellt (BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V.).

# 3. Methodologische Exaktheit

## 3.1. Übersicht zum methodischen Vorgehen

Ausgehend von den in der Erstfassung der Leitlinie formulierten Schlüsselfragen wurde eine aktuelle und auf neue epidemiologische Daten sowie neue Therapieansätze eingegrenzte Literatursuche durchgeführt. Aufbauend auf einer umfassenden Literaturrecherche und einer Recherche nach existierenden Leitlinien zum Thema wurden die Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie nach den Vorgaben der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

Fachgesellschaften) formuliert. Die Abstimmung durch die Mandatsträger erfolgte per Mail (mehrstufiges Delphi-Verfahren), ebenso die Gesamtverabschiedung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe unter neutraler Moderation durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Dr. A. Weber formal konsentiert (nominaler Gruppenprozess). Nach redaktioneller Fertigstellung wurde die aktualisierte Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten und federführenden Fachgesellschaften geprüft und verabschiedet.

### 3.1.1. Schlüsselfragen

Die folgenden Schlüsselfragen dienen der systematischen Bearbeitung der Thematik „Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut“:

- Welche aktuellen **epidemiologischen Daten** gibt es zur Häufigkeit von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut?
- Im Zusammenhang mit welchen **Erkrankungen oder prädisponierenden Faktoren** treten Aphthen oder aphthoide Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut auf, die differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen sind?
- Welche aktuellen **lokalen und systemischen Therapieoptionen** gibt es zur Behandlung von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut?

## 3.2. Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Es existieren bislang keine aktuellen internationalen Leitlinien zu Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut (Literaturrecherche in PubMed/Medline, Suchzeitraum 2010 bis 01/2020). Eine wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde von Reichart et al. (DZZ 60 (6) 2005) zum Thema chronisch rezidivierender Aphthen wurde per Handsuche identifiziert.

Die S2k-Leitlinie der AWMF (AWMF-Registernummer: 007-101) von 2016 „Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut“ wurde mit der vorliegenden Version aktualisiert.

## 3.3. Systematische Literaturrecherchen

### 3.3.1. Literaturrecherche: Epidemiologie

Eine aktuelle Literaturrecherche zum Thema Epidemiologie wurde von A. M. Schmidt-Westhausen mittels elektronischer Datenbankanalyse PubMed/Medline durchgeführt.

Die verwendeten Suchbegriffskombinationen und die Anzahl der aufgefundenen Publikationen sind in Tabelle R1 dargestellt.

**Tabelle R1:** Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der aufgefundenen Publikationen

Suchbegriffe Datenbank: Medline/PubMed	Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen Limitierungen: <human>; <English>; <German>	Anzahl der aufgefundenen Publikationen
aktuelle Suche 2014 – 2019	Apthous AND oral AND epidemiology  apthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology" [All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms])  apthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology" [All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	46  41  38
frühere Suche bis Erscheinungsjahr 2014	apthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	194

Zusätzlich zu den bereits bei der Erstellung der ersten Version der Leitlinie ausgewerteten 194 Literaturquellen wurden für den Suchzeitraum 2014 bis 2019 weitere 46 Publikationen gefunden, von denen nach inhaltlicher Prüfung 6 Einschluss in die aktualisierte Leitlinie fanden. Sie beschreiben im Wesentlichen RAS (recurrent apthous stomatitis) in verschiedenen geographischen Regionen und wurden der Auflistung in Tabelle R3 hinzugefügt.

Die frühere Suche wurde auf einen Zeitraum beginnend von 1968 bis Dezember 2014 eingegrenzt, die ersten inhaltlich verwertbaren Abstracts erschienen ab 1975. Die aufgefundenen Publikationen wurden nach Durchsicht der Titel bezüglich der inhaltlichen Aspekte (Suchbegriffe, „topics“) auf 135 eingegrenzt. Anschließend wurden die Titel und Themen der Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz (topic) ausgewählt. Von den ausgewählten 49 Abstracts blieben nach Durchsicht hinsichtlich inhaltlicher (topic) und formaler Einschlusskriterien (siehe Limitierungen in Tabelle R1) 46. Davon wurden zur allgemeinen Epidemiologie zwei Abstracts (davon zwei Reviews - nicht ausgewertet), zur Epidemiologie von Aphthen und apthoiden Läsionen im Zusammenhang mit HIV/AIDS 15 Abstracts

(davon drei Reviews - nicht ausgewertet), zu geographischen Unterschieden 13 Abstracts, zu Rauchern vier und zur Epidemiologie in Bezug auf Altersgruppen 12 Abstracts (davon ein Review – nicht ausgewertet) einbezogen.

### 3.3.1.1. Ergebnisse

**Tabelle R2:** Aphthen in Abhängigkeit vom Alter

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
1788	USA (Pennsylvania) Universität	a) orale Untersuchung 62,8 b) nach 12 Jahren Interview 50,7	Studenten für med. Berufe a) 73% Männer 27% Frauen Altersmedian 19,1 Jahre b) 60% Männer 40% Frauen Altersmedian 31,1 Jahre RAU sign. Rückgang nach 12 Jahren, Frauen häufiger betroffen als Männer	Miller & Ship 1977
a) 463 b) 383	Argentinien (Buenos Aires) a) Schule hoher sozio- ökonomischer Status b) Schule niedriger sozio- ökonomischer Status/ orale Untersuchung	a) 19 b) 2	a) 77% männl. 23% weibl. Alter: 4-14 Jahre b) 51% männl. 4)% weibl. Alter 4-14 Jahre RAU: sign. höher bei Kindern aus Schule mit höherem sozio- ökonomischen Status	Crivelli et al. 1988
39206	USA Survey/ Orale Untersuchung	1,23 PP 37 Anamnese- Prävalenz	51% Männer 49% Frauen Alter 5-17 Jahre	Kleinman et al. 1994

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
a) 655 b) 1367	Deutschland Repräsentative Querschnittsstudie /orale Untersuchung	a) 1,4 PP 18,3 Anamnese- Prävalenz  b) 1,0 PP 6,9 Anamnese- Prävalenz	a) Alter 35-44 Jahre b) Alter 65-74 Jahre RAU: sign. Unterschied in Bezug auf Anamnese- Prävalenz: Jüngere häufiger betroffen als Ältere	Reichart 2000
624	Spanien (Oviedo) Repräsentative Studie/ zä. Ambulanz	2,24 PP	49% männl. 51% weibl. Alter 6 Jahre RAU: Kein sign. Unterschied zwischen M und F	Garcia-Pola et al. 2002
2233	Niederlande/zahnärztliche Praxen	17% in ½ JahresP	Geschlechtsvert. n.a. Alter: < 5 Jahre	Deconinck et al. 2003
889	Chile (Santiago) Repräsentative Studie/orale Untersuchung	1,4 PP	38% Männer 62% Frauen Alter > 65 Jahre	Espinoza et al. 2003
12265	USA Repräsentative Studie /orale Untersuchung	a) 1,51 PP b) 19,84 in 1- JahresP	a) 49% männl. 51% weibl. Alter 2-7 Jahre b) 49% Männer 51% Frauen Alter 8-17 Jahre	Shulman 2004
10030	USA Repräsentative Studie/orale Untersuchung	0,14 PP	49% männl. 51% weibl. Alter: 2-17 Jahre	Shulman 2005
993	Türkei (Duzce)/orale Untersuchung im Dept. of Dermatology	3,6 PP	45 % männl. 55 %weibl. Alter: 13-16 Jahre RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Parlak et al. 2006

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
10128	Italien (Brescia) Querschnitts- Studie/Universität Kinderzahnheilkunde	4,7	58% männl. 42% weibl. Alter: 0-12 Jahre RAU: Kein sign. Unterschied zwischen M und F	Majorana et al. 2010

**Tabelle R3:** Aphthen und geographische Unterschiede

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
8696	Schweden (Uppsala)/Interview Screening	21,4% (2- Jahres P)	Geschlechts- verteilung n.a. >14 Jahre	Axell 1979
20000	Kuwait/Ambulanz	27 Stadt 5 Land (5- Jahres P)	56% Männer, 44% Frauen >6 Jahre, RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Fahmy 1976
234	Thailand (Chiang Mai)/zahnärztliche Ambulanz	48,3 (2- Jahres P)	44% Männer, 56% Frauen Altersmedian 34 Jahre	Axell et al. 1990
233	Malaysia (Kuala Lumpur)/zahnärztliche Ambulanz	27 (2-Jahres P)	59% Männer, 41% Frauen Altersmedian 31 Jahre	Axell et al. 1990
2175	Jordanien (Irbid)/zahnärztliche Ambulanz	3,4 (2-Jahres P)	55% Männer, 45% Frauen RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Darwazeh & Pillai 1998
11697	Malaysia/Randomstudie Orale Untersuchung	0,5% (2- Jahres P)	40% Männer, 60% Frauen Altersmedian 44,5 Jahre (25-115! J.)	Zain 2000

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
106362	Niederlande/zahnärztliche Praxen	0.09 (in ½ - Jahres P)	Geschlechtsverteilung n.a. RAU: 86% <60 Jahre	Deconinck et al. 2000
33994	USA/Querschnitts-Studie Orale Untersuchung	1,03 PP	Geschlechtsvert. n.a. Alter 2 Monate->60-Jährige RAU bei 17-29-Jährigen am höchsten (1,44%) F sign. häufiger betroffen als M	Chattopadhyay & Chatterjee 2007
10291	Iran (Teheran)/ Interview in Haushalten	25,2 (in Anamnese)	47% Männer, 53% Frauen Alter 15->70 Jahre RAU: bei 20-29-Jährigen am höchsten (26,4%)	Davatchi et al. 2008
4098	Italien (Turin)/zä. Untersuchung im Krebsvorsorgeprogramm	1,73%	50% Männer 50% Frauen Altersmedian 50,5 Jahre RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Pentenero et al. 2008
2552	Saudi-Arabien (Riadh)/zahnärztliche Ambulanz Universität	0,39 (3,5 in 1-Jahres P)	42% Männer 58% Frauen Altermedian 38,2 Jahre (15-73 Jahre) RAU: F sign. häufiger betroffen als M	Al-Mobeerik & A Dosari 2009
684	Jordanien (Irbid)/nur Interview	78,1% (Anamnese-Prävalenz)	45% Männer 55% Frauen Altersmedian 37,5 Jahre (13-68 J.)	Safadi 2009

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
1753	Italien (Palermo)/zä. Ambulanz Universität	5,6% PP	39% Männer 61% Frauen Altersmedian 55,4 Jahre RAU: 80% <60 Jahre	Matranga et al. 2012
11054	China (Shanghai)	Prävalenz 1,48%	1-91 Jahre, Frauen : Männer 2:1	Feng et al. 2015
2539	Italien (Sizilien)	Prävalenz 7,9%	13-86 Jahre, Frauen : Männer 1,5:1	Tortorici et al. 2016
6850	China (Provinz Sichuan)	Prävalenz 2,7%	3-74 Jahre,	Yin et al. 2017
1000	Chile (Talca)	Prävalenz 4,1%	1-80 Jahre, Frauen : Männer 3:1	Rivera et al. 2017
4895	Brasilien (Natal/RN)	Prävalenz 1,4%	26-58 Jahre, Frauen: Männer 1:1,5 und 3,5%	Queiroz et al. 2018
178	Libanon	Prävalenz 1,7%	10-92 Jahre	El Toum et al. 2018

**Tabelle R4:** Aphthen bei Rauchern

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
495	Malaysia/orale Untersuchung in Armee	NR 6,9 R 9,1	100% Männer Altersmedian 28 Jahre RAU: kein signifikanter Unterschied NR/R	Zain & Rasak 1989
920	Schweden/Randomstudie zä. Ambulanz	NR 2,5 R 0,9	49% Männer 51% Frauen Alter 20- >80 Jahre	Salonen et al. 1990

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
17235	USA (NHS Randomstudie/orale Untersuchung)	Insges. 0,89	47% Männer 53% Frauen RAU: bei NR 2,99 höheres Risiko	Rivera-Hidalgo et al. 2004
1234	Großbritannien (London)/Raucherklinik	1,14 PP Nach einer Woche Abstinenz 1,44	45% Männer 55% Frauen Altersmedian 46,7 Jahre RAU sign. Zunahme von Woche 0 zu 1 Woche nach Abstinenz	McRobbie et al. 2004

**Tabelle R5:** Aphthen bei HIV-seropositiven Individuen

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
394	Spanien/versch. Kliniken	1,01 PP	Geschlechtsvert.: n.a. alle <200 CD4/μl	Ceballos-Salobrena et al. 1996
41	Thailand/Universität	7 PP	nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a. alle <200 CD4/μl	Nittayananta et al. 1997
32	Hong Kong China/AIDS Ambulanz	27 1-Jahres P	100% Männer	Tsang et al. 1999
104	Italien (Palermo) AIDS Ambulanz	3,8 PP	64,4% Männer, 35,6% Frauen, Altersmedian 35 (18-60)	Margiotta et al. 1999
299	USA North Carolina/Kliniken	3 PP	Patienten unter HAART (kein sign. Unterschied zu prae HAART)	Patton et al. 2000

n	Land/Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
577	USA/verschiedene Einrichtungen	2,6 PP	Frauen 100% Altersmedian 37 (17-61), Vergleich zu HIV-neg.: kein sign. Unterschied	Greenspan et al. 2000
81	Singapur/randomisierte Studie	5 PP	Nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a.	Lim et al. 2001
75	Venezuela/Universität	5 PP	Geschlechtsvert. n.a.	Bravo et al. 2006
92	USA UCSF/Kliniken	9 PP	96% Männer	Owotade et al. 2008
732	Georgien/Infektionsambulanz	16 PP	Nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a.	Kakabadze et al. 2008
154	Kuba/Universitätsklinikum	5,8 PP	78,6% Männer	Carpio et al. 2009
140	Brasilien/AIDS Ambulanz	4,3 PP	47% Männer Median CD4-Zahl/ $\mu$ l: 380	Aleixo et al. 2010

### 3.3.2. Literaturrecherche: Aphthen oder aphthoide Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren

Eine Literaturrecherche zum Thema Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren wurde federführend von F. P. Strietzel durchgeführt (die Literatursuche und –auswertung bei der Erstellung der ersten LL-Version unterstützte A. Ballauf, Helios- Kliniken Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ambulanz für pädiatrische Gastroenterologie und Hepathologie, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, legte ihr Amt als Mandatsträgerin der DGKJ am 21. April 2014 jedoch nieder; die DGKJ hatte sodann am 21. Mai 2014 T. Kallinich, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik, Charité Centrum 17, Interdisziplinäres Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, als Mandatsträger benannt und wirkte an der Erarbeitung der Erstfassung der Leitlinie mit).

Die Suche nach Publikationen wurde mittels elektronischer Datenbankanalyse durchgeführt. Als Beginn des Suchzeitraumes wurde 1994 festgelegt, da nach explorativer Analyse der vorher erschienenen Publikationen zum Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut im Vergleich zum Suchzeitraum ab 1994 keine anderen bzw. zusätzlichen Erkrankungen oder prädisponierenden Faktoren publiziert wurden. Als Ende des Suchzeitraumes wurde bei der Erstellung der ersten LL-Version September 2014 festgesetzt. Zusätzlich erfolgte im März 2015 eine Recherche unter dem Suchbegriff „Aphthous“ unter Beschränkung auf systematische Reviews und Meta-Analysen, die zwei zusätzliche Publikationen identifizierte. Insgesamt wurden 141 Publikationen einbezogen. Die relevanten Publikationen wurden nach inhaltlicher und formaler Analyse der Abstracts von beiden Reviewern unabhängig bewertet und nach einer entsprechenden Diskussion in die Literaturanalyse einbezogen.

Die verwendeten Suchbegriffskombinationen und Anzahl der jeweils aufgefundenen Publikationen sind in Tabelle R6 aufgeführt. Nach Ausschluss von Doppelnennungen unter den einzelnen Suchbegriffskombinationen erfolgte die Evaluierung der Abstracts nach inhaltlichen Gesichtspunkten mit dem Schwerpunkt des Auftretens von Aphthen oder aphthoiden Ulzerationen im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren. Eine über März 2015 hinausgehende systematische Literaturrecherche wurde zum oben genannten Thema bei der Aktualisierung der LL nicht durchgeführt, da es keine neuen relevanten Erkenntnisse gab.

**Tabelle R6:** Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen, Limitierungen der Literatursuche sowie Anzahl der jeweils aufgefundenen Publikationen

<b>Suchbegriffe</b> <b>Datenbank:</b> Medline/PubMed	<b>Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen</b> <b>Limitierungen:</b> <human>; <English>; <German> ab Erscheinungsjahr 1994	<b>Anzahl der aufgefundenen Publikationen</b>
aphthous AND internal	aphthous[All Fields] AND internal[All Fields]	106
aphthous AND oral AND internal	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND internal[All Fields]	55
aphthous AND dermat*	aphthous[All Fields] AND (and dermato[All Fields] OR and dermatoepidemiology[All Fields] OR and dermatologic[All Fields] OR and dermatological[All Fields] OR and dermatology[All Fields] OR and dermatooncology[All Fields] OR and dermatovenerology[All Fields])	0
aphthous AND cutaneous	aphthous[All Fields] AND cutaneous[All Fields]	146

<b>Suchbegriffe</b> <b>Datenbank:</b> Medline/PubMed	<b>Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen</b> <b>Limitierungen:</b> <human>; <English>; <German> ab Erscheinungsjahr 1994	<b>Anzahl der aufgefundenen Publikationen</b>
aphthous AND ocul*	aphthous and ocul*[All Fields] AND (Humans[Mesh])	0
aphthous AND bullous	(aphthous[All Fields] AND bullous[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	36
aphthous AND pharyngeal	(aphthous[All Fields] AND ("pharynx"[MeSH Terms] OR "pharynx"[All Fields] OR "pharyngeal"[All Fields]))	32
aphthous AND pediatric	(aphthous[All Fields] AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	146
aphthous AND endemic	(aphthous[All Fields] AND endemic[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	3
aphthous AND genetic	(aphthous[All Fields] AND ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("genetic"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR "genetic"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	113
aphthous AND hereditary	(aphthous[All Fields] AND hereditary[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	34

<b>Suchbegriffe</b> <b>Datenbank:</b> Medline/PubMed	<b>Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen</b> <b>Limitierungen:</b> <human>; <English>; <German> ab Erscheinungsjahr 1994	<b>Anzahl der aufgefundenen Publikationen</b>
aphthous AND oral AND differential diagnose*	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND (differential diagnose[All Fields] OR differential diagnosen[All Fields] OR differential diagnoser[All Fields] OR differential diagnoses[All Fields] OR differential diagnosing[All Fields] OR differential diagnosis[All Fields] OR differential diagnosos[All Fields] OR differential diagnostic[All Fields] OR differential diagnostica[All Fields] OR differential diagnostical[All Fields] OR differential diagnostically[All Fields] OR differential diagnostication[All Fields] OR differential diagnostics[All Fields] OR differential diagnostik[All Fields] OR differential diagnostisch[All Fields] OR differential diagnostische[All Fields] OR differential diagnostischen[All Fields] OR differential diagnostischer[All Fields] OR differential diagnostisches[All Fields] OR differential diagnostiska[All Fields] OR differential diagnosztikai[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	137
aphthous AND oral AND child	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	181

### 3.3.2.1. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren wurden nach der folgenden Systematik in den nachfolgenden Tabellen R7 – R15 dargestellt:

- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen bzw. sogenannten Fiebersyndromen oder mit einem vermuteten Zusammenhang mit autoinflammatorischen Syndromen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit gastrointestinalen und mukokutanen Syndromen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit vermutlicher immunpathologischer Ätiologie

- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren: Medikamente, vermutete Zusammenhänge mit Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Infektionen
- weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit genetischem Hintergrund
- weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut wurden – bis auf die vorliegende und zur Aktualisierung anstehende – in der Literaturrecherche nicht gefunden.

**Tabelle R7:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen bzw. sogenannten Fiebersyndromen oder mit einem vermuteten Zusammenhang mit autoinflammatorischen Syndromen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
M. Adamantiades-Behçet (M. Behçet)	aU (aphthous ulceration)	Alli et al. 2009 Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Baccaglioni et al. 2011 Berk et al. 2008 Borlu et al. 2006 Field et al. 2003 Ghate et al. 1999 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Kaneko et al. 2011 Kötter et al. 2012 Livneh et al. 1996 Löhner et al. 2011 Mays et al. 2012 Mendes et al. 2009 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Oh et al. 2009 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008b
CAPS, insbesondere Muckle-Wells- Syndrom	aU/RAS	Berthelot et al. 1994 Schedel et al. 2011
FMF	RAS  Anteil an Patienten mit RAS bei FMF geringer als bei PFAPA, jedoch Anteil an Patienten mit Mb. Adamantiades-Behçet bei FMF höher als bei PFAPA	Berkun et al. 2011 Livneh et al. 1996 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2008

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
HIDS	aU	Braun-Falco et al. 2011 Huemer et al. 2006 Koyfman et al. 2013 Löhner et al. 2011 van der Hilst et al. 2008 Scully et al. 2008
PAPA	aU	Scully et al. 2008
PFAPA	RAS  familiäre Häufung der Erkrankung PFAPA lassen genetischen Hintergrund vermuten (Cochard et al. 2010)	Adachi et al. 2011 Altenburg et al. 2012 Ataş et al. 2003 Baccaglioni et al. 2011 Braun-Falco et al. 2011 Caorsi et al. 2010 Cazzato et al. 2013 Feder et al. 2010 Femiano et al. 2008 Field et al. 2003 Jurge et al. 2006 Koyfman et al. 2013 Kyvsgaard et al. 2012 Lee et al. 1999 Messadi et al. 2010 Padeh et al. 2008 Pinto et al. 2006 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008b Vigo et al. 2012 Wurster et al. 2011
TRAPS	RAU	Saulsbury et al. 2005 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008a

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Toll-like Rezeptor-vermittelte Erkrankung (ausgelöst durch PAMPs)	RAU  PAMPs in Verbindung mit verschiedenen pathogenen und kommensalischen Mikroorganismen	Hietanen et al. 2012

**Tabelle R8:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit gastrointestinalen und mukokutanen Syndromen (vgl. Altenburg et al. 2012)

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Colitis ulcerosa	aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Heyman 2009 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Lankarani et al. 2013 Leão et al. 2007 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b Talacko et al. 2010
Mb. Crohn	aU	Akay et al. 2006 Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 De la Fuente et al. 1995 Dotson et al. 2010 Eguia et al. 2006 Eversole 1994 Ferraz et al. 2012 Field et al. 2003 Heyman 2009

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
i.d.Z.: Glycogenspeicherkrankheit 1b		Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Lankarani et al. 2013 Leão et al. 2007 Maeda et al. 1994 Mays et al. 2012 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008b Talacko et al. 2010  Dieckgraefe et al. 2002
Zöliakie	RAS/aU  Zusammenhang von RAS mit Zöliakie nicht sicher bewiesen; RAS-Symptomatik mitunter durch glutenfreie Diät gebessert. IgA und IgG Endomysium Antikörper nur mit geringer Aussagekraft in Bezug auf RAS bei Zöliakie (Olszewska et al. 2006; Robinson et al. 2004); kein Anhalt für gehäuftes Auftreten von RAS bei Zöliakie (Sedghizadeh et al. 2002; Yaşar et al. 2012)	Acar et al. 2012 Altenburg et al. 2012 Aydemir et al. 2004 Baccaglioni et al. 2011 Bucci et al. 2006 Campisi et al. 2008 Cheng et al. 2010 Eversole 1994 Ferraz et al. 2012 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Leão et al. 2007 Messadi et al. 2010 Mina et al. 2011 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b Shakeri et al. 2009 Talacko et al. 2010

**Tabelle R9:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit vermutlicher immunpathologischer Ätiologie

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
erhöhte AECA	RAU	Healy et al. 1996
Autoimmun-Neutropenie	ROU	Porter et al. 1994
Idiopathische CD4-T-Lymphozytopenie	aU	von Bernuth et al. 2002
Lineare IgA Dermatitis	aU	Blockmans et al. 1995 Leão et al. 2007
primäre Antikörperdefizienz	aU	Meighani et al. 2011
primäre Immundefizienz-Syndrome	RAS	Wolach et al. 2012

**Tabelle R10:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen (vgl. Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Agranulozytose	RAS	Altenburg et al. 2012 Eversole 1994
Langerhans-Zell-Histiozytose	aU	Mortarello et al. 2006
Chronische natural killer cell Lymphozytose	aU	Rabbani et al. 1999
Non-Hodgkin Lymphom	MAS	Altenburg et al. 2012 Richards et al. 2000
Eisen-, Folsäure, Vitamin B1-, B2-, B6- und B 12- Mangel	aU  Vitamin-B-12-Substitution verbessert RAS nicht (Baccaglini et	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Jurge et al. 2006 Weusten et al. 1998

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
	al. 2011; Jurge et al. 2006).  Hämatologische Defizite (Eisen-, Hämoglobin-, Folsäure, Vitamin B 12-Mangel) sind bei RAS signifikant erhöht (Meta-Analyse ; Chen et al. 2015)	

**Tabelle R11:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (vgl. auch Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Arthritis (mono-/oligo-)	RAS	Livneh et al. 1996
Lupus Erythematodes	aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Hornstein 1998 Mays et al. 2012 Scully et al. 2008
MAGIC Syndrom	RAS	Altenburg et al. 2012 Jurge et al. 2006 Messadi et al. 2010 Scully et al. 2008b
Reaktive Arthritis	RAS	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Hornstein 1998 Livneh et al. 1996 Messadi et al. 2010 Scully et al. 2008

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Rezidivierende Polychondritis (assoziiert mit rheumatischen, Autoimmunerkrankungen oder Myelodysplasie)	aU	Francès et al. 2001 Kötter et al. 2006
Sarkoidose	aU	Altenburg et al. 2012
Sweet´s Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)	RAS	Altenburg et al. 2012 Jurge et al. 2006 Messadi et al. 2010 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b

**Tabelle R12:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren: Medikamente, vermutete Zusammenhänge mit Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Cotrimoxazol (Trimethoprim & Sulfamethoxazol)	aU	Özkaja 2013
Imiquimod lokale Applikation an der Lippe	aU	Chakrabarty et al. 2005
Interferon-alpha (bei Therapie der chronischen viralen Hepatitis)	aU	Dalekos et al. 1998
Methotrexat	aU	Talacko et al. 2010
NSAID	aU	Hasan et al. 2009 Jurge et al. 2006 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003
Naproxen	aU	Özkaja 2013

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Sirolimus (mTOR-Inhibitor)	aU	Habib et al. 2010 Ibañez et al. 2007 Sonis et al. 2010
Temsirolimus (Calcineurin-Inhibitor)	aU	De Masson et al. 2011 Habib et al. 2010
weitere Medikamente: Captopril Gold-Salze Nicorandil Niflumic acid Phenindione Phenobarbital Piroxicam Natriumhypochlorid	RAU	Natah et al. 2004 Scully et al. 2003
Natriumlaurylsulfat	RAU	Herlofson et al. 1996
Nahrungsmittelunverträglichkeit	RAS	Eversole 1994 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003 Wardhana 2010
Erhöhte Quecksilberkonzentration	aU	Al-Saleh et al. 2011

**Tabelle R13:** Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Infektionen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Infektion mit Coxsacci-Virus A16 (Hand-Fuß-Mund-Krankheit)	aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Hornstein 1998 Saoji 2008

<p>Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i></p>	<p>aU</p> <p>z. T. widersprüchliche Ergebnisse:</p> <p>weniger aU insbesondere nach H. pylori-Eradikation und damit verbessertem Vit.-B-12-Spiegel</p> <p>H. pylori signifikant häufiger in aphthoiden Ulzerationen am lymphatischen Gewebe des Rachens, aber auch vereinzelt in aU der oralen Mukosa</p> <p>H. pylori Infektion steht in Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von RAS (Meta-Analyse; Li et al. 2014)</p> <p>kein Zusammenhang zwischen H. pylori-Infektion der Mundhöhle und RAS (Fritscher et al. 2004, Iamaroon et al. 2003, Shimoyama et al. 2000, Victória et al. 2003)</p> <p>Serum IgG Antikörper gegen H. pylori unterschieden sich nicht signifikant zwischen RAS- und positiven Kontrollpatienten mit H. pylori, daher offenbar kein ätiologischer</p>	<p>Elsheikh et al. 2005 Taş et al. 2013</p>
---	--	---

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
	Zusammenhang zwischen H. pylori-Infektion und RAS (Porter et al. 1997;)	
HIV-Infektion	aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Ficarra 1997 Field et al. 2003 Flaitz et al. 1996 Greenspan et al. 1996 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Livingston et al. 1997 Magalhães et al. 2001 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Ramos-Gomez 2002 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b
Infektion mit HHV-8; CMV; EBV; HPV; HSV-1	RAU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Field et al. 2003 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Lin et al. 2005 Natah et al. 2004 Sun et al. 1998
Infektion mit Rickettsien ( <i>Rickettsia africae</i> ; African tick bite fever)	aU	Jensenius et al. 2003
Persistierende Infektion mit Streptokokkus sanguis/Immunreaktion Häufung von HLA-A2 und -Bw44	RAS	Domingue et al. 1997

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Lues (Stadium I)	aU	Messadi et al. 2010
Tuberkulose	aU	Eng et al. 1996

**Tabelle R14:** Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit genetischem Hintergrund

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Barth-Syndrom (X-chromosomal rezessive TAZ-Genmutation; dilatatorische Kardiomyopathie, Neutropenie, skelettale Myopathie)	aU	Marziliano et al. 2007
Familiäre Häufung von HLA-Haplotypen (A*03B*07DRB1*13)	RAS	Albanidou-Farmaki et al. 2008
Fanconi-Anämie autosomal rezessive Erkrankung (aplastische Anämie, angeborene Fehlbildungen renaler, kardialer, skelettaler Strukturen und der Haut und erhöhte Disposition für maligne Erkrankungen)	RAU	Otan et al. 2004
erhöhtes HLA-2, -B12, -B51, -Cw7 HLA-DR2, -DR4, -DR5, -A28, -DR7, -MT3 in jeweils bestimmten Patientengruppen	RAS	Natah et al. 2004
erhöhtes HLA-A33, HLA-B35 in jeweils bestimmten Patientengruppen	RAS	Wilhelmsen et al. 2009
erhöhtes HLA-B52 und HLA-B44	RAS	Jaber et al. 2001

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
in jeweils bestimmten Patientengruppen		
Genpolymorphismus ACE-I/D	RAS	Karakus et al. 2013
Genpolymorphismus IL-1 $\beta$ und IL-6	RAS	Bazrafshani et al. 2002 Guimarães et al. 2006 Jurge et al. 2006 Guimarães et al. 2007 Yamamoto et al. 1994
Genpolymorphismus IL4	RAS	Kalkan et al. 2013 Yamamoto et al. 1994
Genpolymorphismus IL-10, TNF $\alpha$	RAS	Guimarães et al. 2007
erhöhter Serum-IL-8 Spiegel	RAS	Sun et al. 2004
Imerslund-Grasbeck Syndrom (rezessive Mutation der CUBN und AMN Gene, die Proteine zur Bildung d. Rezeptors für Vitamin B 12 bilden)	RAS  Serum-Ferritin, Hämatokrit, erythrozytäres Folat, Serum-Vitamin B12 bei RAS signifikant verringert (Khan et al. 2013)	Broides et al. 2006
Nijmegen breakage Syndrom (genet. chromosomale Instabilität, Störung des NBN-Proteins, verantwortl. für Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen)	RAU	Gregorek et al. 2009
Mb. Urbach-Wiethe (Lipoid-Proteinose) (autosomal-rezessive Genodermatose mit amorphen hyalinen Ablagerungen in der Haut und Schleimhaut)	aU	Neto et al. 2010

**Tabelle R15:** Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Erythema multiforme	aU	Altenburg et al. 2009 Talacko et al. 2010
Pemphigus vulgaris	aU	Talacko et al. 2010
Polyposis ventriculi	RAS	Pokupec et al. 2013
erhöhte Aktivität purinkataboler Enzyme (Xanthinoxidase, Adenosindeaminase) und Stickstoffmonoxid-Konzentration	RAU	Gurel et al. 2007
Stevens-Johnson-Syndrom	aU	Altenburg et al. 2009
Trauma des oralen Epithels (z. B. durch Parafunktionen, Sauger/Flaschennahrung, Rachentamponade bei HNO-Operationen, Stress, auch: Angststörungen)	RAS/aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Aminabadi 2008 Baad et al. 2012 Erkalp et al. 2010 Gallo et al. 2009 McCullough et al. 2007 Natah et al. 2004 Pedra et al. 1996 Peretz 1994 Scully et al. 2003 Victória et al. 2005
Wegener'sche Granulomatose	(selten) aU	Hornstein 1998 Stewart et al. 2007

### 3.3.3. Literaturrecherche: Differenzialdiagnosen

Die Literaturrecherche zum Thema Differenzialdiagnosen wurde für die erste Version der LL im September 2014 von M. Hullmann (Mandatsträger der DGMKG; Universitätsklinikum Regensburg,

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie) mittels elektronischer Datenbankanalyse PubMed/Medline durchgeführt. Es wurden die bekannten Erkrankungen, die aphthenähnliche Veränderungen verursachen können, zusammen mit dem Begriff „oral“ gesucht (z.B. ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("erythema multiforme"[MeSH Terms] OR ("erythema"[All Fields] AND "multiforme"[All Fields]) OR "erythema multiforme"[All Fields])). Die Suche wurde auf aktuelle Publikationen ab 2004 Jahre eingeschränkt. Bevorzugt wurden Übersichtsarbeiten selektiert. 21 Arbeiten wurden ausgewählt, die ausführlich das jeweilige Krankheitsbild darstellen oder überzeugendes Bildmaterial beinhalten, so dass sie vom behandelnden Kollegen herangezogen werden können.

**Tabelle R16:** Die häufigsten Krankheitsbilder, die mit ulzerierenden Mundschleimhautveränderungen einhergehen können und aufgrund ähnlicher Morphologie die Differenzialdiagnose der Aphthosis erschweren können

Erkrankung	Beschreibung
Pemphigus vulgaris	Autoimmunerkrankung, initiale Bläschenbildung, rasches Zerplatzen der Bläschen führt zu blutenden, schmerzhaften Ulzerationen, später schlaffe Blasenbildung mit Auftreten des Nikolski-Phänomens (Erzeugung von Blasen auf scheinbar gesunder Mucosa durch seitlichen Druck, bzw. Verschieblichkeit bestehender Blasen) [Femiano et al. 2005]
Hand-, Fuß-, Mundkrankheit	Infektionskrankheit (hauptsächlich Humanes Enterovirus 71 oder Coxsackievirus A16), initiale Bläschenbildung, Übergang zu schmierig belegten und schmerzhaften Ulzerationen an der Mucosa der Wange, Zunge und harter Gaumen. Zusätzliches Exanthem palmar und plantar [Wong et al. 2010]
Herpes-simplex-Virusinfektionen (Mundfäule, Gingivostomatitis herpetica) Herpes-simplex-Virusinfektionen (Mundfäule, Gingivostomatitis herpetica, Herpes zoster palati)	Infektionskrankheit (HSV-1), beginnend mit hohem Fieber, anschließende schmerzlose Schleimhautschwellung, dann Bläschenbildung und schmerzhafte Schleimhautentzündung [Ardunio und Porter 2008; Scully und Cawson 1996]
HIV-Infektion	Infektionskrankheit (HI-Viren), Ulzerationen oftmals in Verbindung mit intraoralen Infektionen (Candidiasis, Haarzelleukoplakie) und Neoplasien (Kaposi Sarkom, Lymphome) [Umoru et al. 2012, Bodhade et al. 2011]

Erkrankung	Beschreibung
reaktive Arthritis	Autoimmunerkrankung bedingt durch Infektionen mit Chlamydien, typische Trias: Arthritis, Konjunktivitis, Urethritis, orale Ulzerationen, diese oft schmerzlos, palatinale Erosionen, Glossitis, Lingua geographica [Wu und Schwartz 2008]
Morbus Behçet	Autoimmunerkrankung, orale und genitale, schmerzhafte Ulzerationen, Erythema nodosum ähnliche Läsionen, Ulzerationen der Mundschleimhaut mit Minor Form (<10mm) und Major Form (>10mm), Uveitis, Arthritis und Arthralgien, Vaskulitiden, venöse Thrombose der unteren Extremitäten, Neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Hemiparese), gastrointestinale Ulzerationen [Eichhorn et al. 2013; Dalvi et al. 2012; Pleyer et al. 2012]
Glossitis rhombica mediana	Scharf begrenzte, oval bis rautenförmige, zentral gelegene, rötlich bis rot, eingesunkene oder erhabene Zungenoberflächenveränderung im mittleren Drittel der Zunge. Keine Schmerzen [Goregen et al. 2011]
PFAPA-Syndrom (Marshall-Syndrom)	Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie des Kindesalters, Symptome: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis, Autoimmunerkrankung [Vigo und Zulian 2012]
Sweet Syndrome, akute neutrophile Dermatose	Leukozytose, Arthralgien, Fieber, schmerzhafte Hautläsionen (Papeln, Knoten, Plaque), orale Ulzerationen insbesondere bei medikamenteninduzierter Form [Cohen 2007; Marzano et al. 2013]
Tuberkulose	Infektionskrankheit (Mykobakterium tuberculosis), Auftreten im Kleinkindesalter als Primärinfekt im Bereich der Gingiva und der Tonsillenloge mit begleitender Lymphadenitis, bei Erwachsenen im Rahmen einer Lungentuberkulose auftretende Stomatitis tuberculosa ulcerosa, Zunge als bevorzugte Lokalisation [Kakisi et al. 2010]
Zyklische Neutropenie	Fieberschübe mit begleitender Granulozytopenie, 21 Tage wiederkehrend, erhöhte Infektionsneigung [Hümer und Hümer 2006]
Plattenepithelkarzinom	Typischerweise nicht schmerzhafte Ulzeration der Mundschleimhaut mit Größenprogredienz, Induration des umgebenden Gewebes [Kunkel et al. 2010]
Primäre Syphilis Primäre, sekundäre und tertiäre (Glossitis Gummosa) Syphilis	Infektionskrankheit (Treponema pallidum) STI, am Ort der Invasion im Primärstadium Ausbildung eines harten Geschwürs (Ulcus durum), TPHA-Test als Screening-Test [Leuci et al. 2013; Solis et al. 2018]

Erkrankung	Beschreibung
GVHD	Organ- oder Stammzelltransplantation in der Anamnese, Palmoplantare Erytheme, maserartiger Ausschlag unter Beteiligung des Gesichts [Sundram 2014]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Autoimmunerkrankung, vermehrtes Auftreten von aphthoiden Läsionen bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn ohne direkte Assoziation zur Aktivität der Grunderkrankung. [Lankarani et al. 2013]

### 3.3.4. Literaturrecherche: Therapiestrategien

Die Literaturrecherche und deren Aktualisierung zu den Therapiestrategien bei Aphthen und aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich wurde federführend von J. Jackowski und F. P. Strietzel mit Unterstützung von A. Altenburg durchgeführt. Mit Hilfe einer elektronischen Datenbankanalyse erfolgte die Identifikation von Publikationen, die sich mit der Therapie von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut auseinandersetzen. In den Tabellen R17a und R17b sind die verwendeten Suchbegriffkombinationen angegeben.

Über den für die Erstellung der ersten Version der LL gewählten Suchzeitraum (Januar 1985 bis März 2015) hinausgehend wurde für die Aktualisierung der LL ein überlappender Suchzeitraum von August 2014 bis August 2019 gewählt.

**Tabelle R17a:** Suchbegriffe bzw. -kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der Publikationen (Therapieoptionen exklusive Laser-Anwendung)

Suchbegriffe und -zeiträume Datenbank: Medline/PubMed	Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen Limitierungen: <human>; <English>; <German>	Anzahl der aufgefundenen Titel
aktuelle Suche 2014 – 2019	aphthous[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR	205 davon 30 eingeschlossen

<b>Suchbegriffe und -zeiträume</b> <b>Datenbank:</b> Medline/PubMed	<b>Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen</b> <b>Limitierungen:</b> <human>; <English>; <German>	<b>Anzahl der aufgefundenen Titel</b>
frühere Suche bis Erscheinungsjahr 2014	Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2014/09/06"[PDat] : "2019/09/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])  aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("treatment"[Subheading] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapy"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	147 davon 45 eingeschlossen

Mit Hilfe einer systematischen Suchstrategie sollte bei Aphthen [RAS (recurrent aphthous stomatitis)] der therapeutische Effekt einer Laser-Anwendung [Low-Level Laser (LLL/Hard Laser] mit einer medikamentösen Therapie, einer Placebo-Gabe oder überhaupt keiner anderen Therapie verglichen werden. Die Literatur-Recherche umfasste einen zehnjährigen Zeitraum von Anfang 2008 bis Ende 2018. Die Zielfragen waren:

1. die Schmerzreduktion bzw. -ausschaltung (sofort und im Verlauf der Abheilung),
2. die Dauer der Abheilung und
3. die Reduktion der Häufigkeit des Auftretens.

**Tabelle R17b:** Suchbegriffe bzw. -kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der Publikationen zu Therapieoptionen unter Laser-Anwendung

Datenbanken	Verknüpfungen von Suchbegriffen und Kombinationen. Limitierungen: <human>, <English>, <German>. Erscheinungszeitraum 2008 bis 2018. Mesh/sh in Medline, Emtree/sh in Embase	Suchkombinationen	Anzahl der aufgefundenen Titel
<p>MEDLINE und EMBASE (OVID Platform) Cochrane</p>	<p><u>Mundschleimhauterkrankung:</u>                      #1 stomatitis, Aphthous.sh. OR mouth ulcer.sh                      OR aphthous stomatitis.sh                      OR aphthous ulcer.sh                      OR "recurrent aphthous stoma*".af                      OR "recurrent aphthous ulcer*".af                      OR "recurrent ulcerative stomat*".af                      OR "recurrent oral ulcer*".af                      OR "aphth*".af.                      OR "canker*".af  <u>Therapie:</u>                      #2 laser therapy.sh                      OR lasers.sh                      OR laser.sh.                      OR low level laser therapy.sh.                      OR "lasertherap*".af                      OR "LLL*".af                      OR "laser*".af  <u>Therapievergleich:</u>                      #3 placebos.sh                      OR therapeutic uses.sh                      OR drug therapy.sh                      OR dermatologic agents.sh                      OR placebo.sh OR therapy.sh                      OR "Placebo*".af                      OR "transparent gel*".af  <u>Therapieergebnis:</u>                      #4 wound healing.sh                      OR "wound heal*".af                      OR "pain relie*".af</p>	<p>(#1 AND #2) OR                      ((#1 AND #2) AND #3)                      OR                      ((#1 AND #2) AND #4)</p>	<p>Medline, Ovid Platform: 105                      Embase, Ovid Platform: 196                      Cochrane Search: 48                      Insgesamt: 349                      davon 104                      Doppelnennungen                      Final: 245 Abstracts                      Ausgeschlossen:                      234 Abstracts                      Ausgewählt: 19                      Volltexte</p>

Die Ergebnisse der inkludierten Publikationen sind in den Tabellen R18 bis R24 zusammengefasst.

**Tabelle R18:** Therapie mit dem hauptsächlichen Ziel der Schmerzlinderung (T Tage, W Wochen, M Monate, J Jahre)

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
lokal	Ropivacain-Gel Pharmazeutische Gelzubereitung	Vaseline	Lokale Anwendung anästhesierender Gele erleichtert die Nahrungsaufnahme und das Schlucken und verringert Schmerzen signifikant. Die Anwendung von topischen Medikamenten und Vitaminen führte zu einer schnelleren Heilung	Bis zum Verschwinden der Symptome	80	Gasparini et al. 2018
systemisch	Vitamine (A, D, E, B1, B2, B6, B12, C, E, Folsäure, Pantothen, Biotin, Niacin)					
lokal	Minocyclin 0,5 % Mundspülung für 10 Tage, 2 Jahre Beobachtung	Minocyclin 0,2 % Mundspüllösung	Bei 0,5%-Minocyclin-Lösung signifikante Reduktion des Schmerzscores ab 2. Tag	10 T	14	Yarom et al. 2017
lokal	Lokale Anwendung von Silbernitrat, Propolis (Pr), Rhabarber-(Rh), Walnusseextrakt (W)	Placebogel	Schnellste Symptomrückbildung bei Silbernitratlösung, gefolgt von Pr, Rh und W; Heilung am schnellsten bei Pr.	Bis zum Verschwinden der Symptome	125 (je 25)	Rodríguez-Achilla et al. 2017
lokal	AphtoFix		Signifikante Reduktion des Schmerzscores und Verbesserung des QoL ab 4. Behandlungstag	4 W	20	Sakly et al. 2016
lokal	Vitamin B 12 und Triamcinolon	Triamcinolon	signifikante Reduktion des Schmerzscores	2 T	42 22/20	Liu et al. 2015
topisch mit syst. Absorption	Minocyclin 0,2% in wässriger Lsg.	Placebolösung	Schmerzen $\searrow$ ab dem 2. Tag ( $p < 0,05$ )	10 T	18 (Minocyclin) 15 (Placebo)	Gorsky et al., 2008

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
topisch mit syst. Absorption	Minocyclin 0,2% in wässriger Lsg.	Tetracyclin 0,25% in wässriger Lsg.	Schmerzen $\searrow$ ab dem 2. Tag ( $p < 0,05$ )	10 T, dann TH-Tausch	16 (Minocyclin) 17 (Tetracyclin)	Gorsky et al., 2007
topisch	Silbernitratstift	Placebostift	Schmerzen $\searrow$ ab dem 1. Tag ( $p < 0,001$ )	7 T	85	Alidaee et al., 2005
topisch	Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluron-Gel	2,5% Hyaluron-Gel, 2% Lidocain-Lsg.	2 - 6 Std. nach Diclofenac-Hyaluron-Gel: Schmerz $\searrow \leftrightarrow$ mit Hyaluron-Gel/Lidocain-Lsg. ( $p = 0,01$ )	8 Std.	60	Saxen et al., 1997
topisch	Triclosan 0,15% in 7,8% Ethanol/4% Zinksulfat  Triclosan 0,15% in 15,6% Ethanol/4% Zinksulfat	Fluorid-haltige Mundspül-lösung  Triclosan 0,15% in Propylenglycol	Aphthen-Anzahl in 43% $\searrow$  Schmerz in 45% $\searrow$  Aphthen-freie Tage $\nearrow$	6 W mit jedem Präparat	30	Skaare et al., 1996
topisch	2,5% Tetracain-Lsg.  vs.  Zahnpasta mit Amyloglucosidase und Gucosexidase	Placebozahnpasta  Placebomundspülung.	Aphthen- u. Schmerz-freie Tage $\nearrow$ ( $> 40\%$ ; $p > 0,05$ ) $\leftrightarrow$ Placebogruppe  Enzymzahnpasta o.signif. Effekt $\leftrightarrow$ Placebogruppe	10 W, dann TH-Tausch	57	Henricsson et al., 1985

**Tabelle R19: topische Therapie zur Reduktion der Dauer der Erkrankung und/oder Aphthengrösse**

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Lokale Anwendung einer Triamcinolonsalbe, Glycerol-Salbe oder Placebo über 6 Tage	Placebo-Gel	Signifikante Reduktion des Schmerzscores, der Läsionsgröße am stärksten bei Glycerol-Anwendung (Protefix)	6 T	160 (53/56/51)	Ofluoglu et al. 2017

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Lokale Anwendung mukoadhäsiver Filme zur Bedeckung eines topischen anti-inflammatorischen Gels (Mundisal)	Lokale Anwendung eines topischen anti-inflammatorischen Gels (Mundisal)	Signifikante Reduzierung der Läsionsgröße und der Schmerzen	5 T	36	Danek et al. 2017
Lokale Anwendung einer Zinkspüllösung vs. Placebo, sodann Triamcinolone lokal	Lokale Anwendung einer Placebospüllösung, sodann Triamcinolone lokal	Kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe,	2 M	20	Mehdipour et al. 2016
Lysozymhaltige Zahnpasta, Anwendung 2 X tgl	Zahnpasta mit gleichen Komponenten ohne Lysozym, Anwendung 2 X tgl	signifikant reduzierte Heilungszeit und Rezidivhäufigkeit; kein signifikanter Unterschied bei der Schmerzreduktion	3 M	71 36/35	Shao et al. 2016
Sucralfat Suspension	Chlorhexidinlösung	Signifikante Reduktion der Schmerzen bei Sucralfat-Anwendung	7 T	70	Özler et al. 2014
Triamcinolonacetonid 0,1% in Haftsalbe	Phenytoin-Sirup	86,7 % ↔ 53,3 % Ansprechrates (p = 0,01)  [Behçet-Syndrom]	7 T	30 (Triamcinolon-acetonid)  30 (Phenytoin)	Fani et al., 2012
Dexamethason 0,1 % in Mundhaftpaste	Triamcinolon-acetonid 0,1% in Haftsalbe	Dauer ∩ (p < 0,001)	14 T	53 (Dexamethason)  37 (Triamcinolon-acetonid)	Al-Na`mah et al., 2009
Lokale Anwendung von Hyaluronsäure 2mal täglich Patienten mit RAU (16) und M. Behçet (17)		Signifikante Verringerung der Läsionsgröße und -anzahl sowie der Schmerzen	2 W	33	Lee et al. 2008
Amlexanox 2mg	Placebotablette	Größe und Schmerz ∩ an den Tagen 4 und 6 (p < 0,001)	6 T	104 (Amlexanox)  108 (Placebo)	Liu et al., 2006
Hyaluronsäure	Placebogel	Ab Tag 4 und 5 signifikant weniger Läsionen und	7 T	120 (60/60)	Nolan et al. 2006

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
		weniger neue Läsionen bei HyA			
Sucralfat-Lösung	Placebolösung	Häufigkeit und Dauer $\searrow$ ( $p = 0,003$ u. $p = 0,03$ )  [Behçet-Syndrom]	3 M	40	Alpsoy et al., 1999
Sucralfat	Placebolösung u. Antazidumlösung	Abheilzeit und Schmerzen $\searrow$ (bei 80% d. Pat. $\leftrightarrow$ 13% bei Placebo und 38% bei Antazidum) ( $p < 0,001$ )	2 J	21	Rattan et al., 1994
Amlexanox 5% in Paste	Placebopaste	Größe und Erythem $\searrow$ ( $p < 0,05$ )	4 T	32	Greer et al., 1993
5-Aminosalicylsäure 5% in Creme	Placebocreme	Dauer $\searrow$ (7 vs. 11 T, $p < 0,01$ )  Schmerz $\searrow$ ( $p < 0,05$ )	14 T	22	Collier et al., 1992
Tetracyclin 5 % Suspension	Placebo	Dauer, Häufigkeit und Größe der Aphthen in der Therapiegruppe signifikant reduziert	20 W	25	Graykowski et al. 1978

**Tabelle R20: systemische Therapie zur Reduktion der Dauer der Erkrankung und/oder Aphthengrösse**

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Colchicin	Placebo	Aphthenzahl $\searrow$ gegenüber Placebo ( $p < 0,005$ )  [Behçet-Syndrom]	4 M, dann TH-Tausch	169	Davatchi et al., 2009
Zinksulfat vs. Dapson	Placebo	Zinksulfat u. Dapson: Aphthengröße $\searrow$ und Aphthenzahl $\searrow$ $\leftrightarrow$ Placebo	3 M	15 (Dapson) 15 (Zinksulfat) 15 (Placebo)	Sharquie et al., 2008

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Pentoxifyllin	Placebo	Aphthengröße $\searrow$ gegenüber Placebo ( $p < 0,05$ )	2 M	14 (Pentoxifyllin) 16 (Placebo)	Thornhill et al., 2007
Dapson	Placebo	Dauer, Aphthenzahl $\searrow$ ( $p < 0,001$ ) und Häufigkeit $\searrow$ ( $p < 0,01$ )  [Behçet-Syndrom]	3 M	20	Sharquie et al., 2002

**Tabelle R21: systemische Therapie zur Reduktion der Häufigkeit des Auftretens und/oder der Anzahl der Aphthen**

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Colchicin, in Ausnahmefällen Azathioprin, Interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Apremilast	-	bei mukokutaner Beteiligung bei Behçet-Syndrom			Hatemi et al. 2018 (EULAR-recommendations)
Apremilast (Phosphodiesterase-4-Inhibitor), bei M. Behçet	-	nach 1 Monat Behandlungsdauer Verschwinden der Aphthen		1	Saini et al. 2018
Colchicin	keine	Speziell bei PFAPA-Syndrom: signifikante Verlängerung der Intervalle zwischen den Episoden	12 M	400	Gunes et al. 2017
TNF-Inhibitoren gegen extraintestinale Manifestationen entzündlicher Darmerkrankungen (EIM)	-	25 von 32 zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptome		32 mit RAS von 224 EIM	Vavricka et al. 2017
Off-label use von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab bei schwerer Aphthose	-	deutlicher Symptomrückgang  wichtig: enges Monitoring wg. mitunter starker UAWs	25 (3-83) M	26	Sand et al. 2015
Patienten mit RAS nahmen 3-mal täglich an 3 folgenden Tagen pro Woche 3 Wochen lang jeweils 1 Tbl ein (Placebo/50 mg	Placebo	Signifikant bessere Ergebnisse bei Schmerzintensität, Läsionsanzahl, -dauer und -größe in den beiden Testgruppen,		50	Sharda et al. 2014

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Levamisol/50 mg Levamisol und 5 mg Prednisolon)		keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen			
Lenalidomid 5 mg pro Tag, später alle 3 Tage	-	sehr rascher Rückgang der Beschwerden und kein Rezidiv bei vormals komplexer Aphthose	3 J	1	Kalampokis et al. 2014
Prednisolon vs. Colchicin	keine	Schmerzen und Aphthen-Anzahl nach 3 M $\searrow$ ( $p < 0,001$ ) ohne signif. Unterschied	3 M	17 Predni- solon  17 Colchicin	Pakfetrat et al., 2010
Clofazimin	Placebo und Colchicin	Häufigkeit oraler Aphthen $\searrow$ $\leftrightarrow$ Colchicin und Placebo	6 M	23 (Clofazim)  23 (Colchicin)  20 (Placebo)	de Abreu et al., 2009
Thalidomid Dapson Pentoxifyllin Colchicin		Alle Medikamente führten zu einer deutlichen Verringerung der Beschwerden, Aphthengröße, Erkrankungsdauer	Je 6 M pro Medikation	21	Mimura et al. 2009
Doxycyclin	Placebo	Häufigkeit neuer oraler Aphthen $\searrow$ ( $p = 0,04$ )  [Behçet-Syndrom]	2 M	25 (Doxy- cyclin)  25 (Placebo)	Preshaw et al., 2007
Etanercept	Placebo	Häufigkeit der Aphthen-Schübe und Aphthenzahl $\searrow$ ( $p <$ $0,0017$ )  [Behçet-Syndrom]	4 W	40, m	Melikoglu et al., 2005
Rebamipid	Placebo	Aphthen-Anzahl u. Schmerz in 65% $\searrow$ in der Placebogruppe in 36% $\searrow$ ( $p < 0,01$ ) [Behçet-Syndrom]	12 - 24 W	35	Masuda et al., 2003

Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
Inteferon- $\alpha$ -2a*	Placebo	Dauer und Schmerz $\searrow$ (vs. Placebo) ( $p < 0,02$ und $p < 0,01$ ) [Behçet-Syndrom]	3 M	50	Alpsoy et al.,2002
Thalidomid	Placebo	Häufigkeit oraler Aphthen $\searrow$ nach 4 Wochen ( $p < 0,01$ ) [Behçet-Syndrom]	24 W	96, m	Hamuryudan et al., 1998
Azathioprin	Placebo	Aphthen-Häufigkeit (43% $\rightarrow$ 11%) $\searrow$ [Behçet-Syndrom]	2 J	73, m	Yazici et al., 1990
Cyclosporin-A	Colchicin	„Besserung der oralen Aphthose“ (70% mit Cyclosporin-A vs. 20% mit Colchicin) ( $p < 0,001$ ) [Behçet-Syndrom]	16 W	47 (Cyclosporin) 49 (Colchicin)	Masuda et al., 1989

\*In der Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Literatur zur Anwendung von Interferon  $\alpha$  (IF $\alpha$ ) bei der Behandlung des Behçet-Syndroms lässt sich keine einheitliche Wirkung auf orale Aphthen erkennen. In einer Übersichtsarbeit von Zouboulis et al. (1998) wurde die systemische Anwendung von Interferon  $\alpha$  (IF $\alpha$ ) als Möglichkeit zur Behandlung des Behçet-Syndroms mit Dosierungsempfehlungen aufgezeigt. Von den dort zusammenfassend ausgewerteten Studien bzw. Kasuistiken traten bei 74 % der Patienten komplette oder partielle Remissionen mukokutaner aphthoider Läsionen unter der systemischen Therapie des Behçet-Syndroms auf.

Ergebnisse früherer Publikationen zum Einsatz von IF $\alpha$  wurden in einer relativ aktuellen Übersichtsarbeit von Ranganath und Pai (2016) dahingehend zusammengefasst, dass sowohl zumindest vorübergehende Befundbesserungen bzw. -remissionen bezüglich des Auftretens und Ausmaßes oraler Aphthen (topische Anwendung von rekombinantem IF $\alpha$  bei 20 Patienten [Hamuryudan et al. 1990], orale Anwendung in Doppelblindstudie bei 19 Patienten [Hutchinson et al. 1990], systemische Anwendung durch subkutane Injektion in einer Kasuistik [Karagiannidis et al. 2015] und einem RCT bei 50 Patienten [Alpsoy et al. 2002] als auch keine bis geringe Effekte der Therapie im Hinblick auf das Auftreten oraler Aphthen festzustellen waren (topische Anwendung als RCT bei 72 Patienten [Kilic et al. 2009], systemische Anwendung durch subkutane Injektion bei 50 Patienten [Kötter et al. 2004], so dass – auch unter Beachtung der möglichen UAW und der Behandlungskosten – ein genereller Einsatz von IF $\alpha$  mit dem vorrangigen Ziel der Verringerung der Anzahl, Größe, Häufigkeit des Wiederauftretens und der Dauer der Beschwerden im Zusammenhang mit oralen Aphthen allenfalls als Behandlungsoption bei Patienten mit Behçet-Syndrom mit fehlenden oder nicht wirksamen Behandlungsalternativen angesehen werden kann (Ranganath et al. 2016).

IF $\alpha$  steht aktuell auch in pegylierter Form zur Verfügung und findet insbesondere bei Augenbeteiligungen (Uveitis) beim Behçet-Syndrom Anwendung (Fallstudie an 5 Patienten [Bielefeld

et al 2015)). Zur expliziten Behandlung von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der oralen und pharyngealen Mukosa mit pegyliertem IF $\alpha$  liegen keine aktuellen Publikationen vor.

IF $\alpha$  wurde dennoch in der Liste der bei schwersten Aphthosen beim Behçet-Syndrom in Ausnahmefällen anwendbaren Medikamente in der LL aufgeführt.

**Tabelle R22:** Laser-Therapie

Laser-Therapie	Studie/Review	Probandenzahl	Ergebnisse	Referenz
div. Laser	SR, 11 von 253 Studien inkludiert	420	Laser-Einsatz ist eine Option zur symptomatischen Behandlung und schnelleren Wundheilung bei RAS. Keine Hervorhebung einer bestimmten Laser-Applikation.	Suter et al. 2017
Low-level laser therapy (LLLT), div. Laser	SR, 9 von 85 Studien inkludiert	321	Unter den LLLT-Optionen zeigte der CO <sub>2</sub> -Laser die besten Ergebnisse (sofortige Schmerzreduktion und schnelle Heilung der Läsion) mit der kürzesten (5 - 10 s) Expositionszeit, es traten jedoch Rezidive auf.	Najeeb et al. 2016
Low-level laser therapy (LLLT)	Klin. Studie	50	Low-level Laser vs. 5 % Amlexanox; kein signifikanter Unterschied bzgl. Schmerzscore am 1. und 7. Tag nach Behandlung	Jijin et al. 2016
Low-level laser therapy (LLLT)	Von 22 identifizierten Studien wurden 2 ausgewählt		Signifikante Schmerzreduktion und verkürzte Ausheilzeit (bei RAU)	Vale et al., 2015
Low-level laser therapy (LLLT)		30	Wirksame Schmerzlinderung und verkürzte Ausheilzeit	Aggarwal et al, 2014
CO <sub>2</sub> -Laser vs Placebo		25 mit Minor-Aphthen	Laser-Therapie: sofortige Schmerzlinderung, beschleunigte Ausheilzeit (bei RAS)	Prasad et Pai, 2013
CO <sub>2</sub> -Laser		10 mit 20 Minor-Aphthen (davon 10 als Placebo-Läsionen)	Förderung der Wundheilung (bei miRAS)	Zand et al., 2012
Low-level laser therapy (LLLT) vs topical corticoid agent		15 mit LLLT, 5 mit topischer Kortison-Therapie	Schmerzlinderung bei 75% unmittelbar nach der Laser-Therapie, kürzere Ausheilzeit (4 Tage) nach LLLT	De Souza et al., 2010



**Tabelle R23:** Laser-Parameter, Schmerzreduktion und Dauer der Wundheilung nach Laser-Anwendung im Vergleich zu topischer Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie.

Autoren	Laser-Typ	Wellenlänge (nm)	Modus	Gel Anwendung (ja/nein)	Abstand zur aphthösen Läsion	Sofortige Schmerz-Reduktion im Vergleich zur topischen <sup>a</sup> Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie		Verzögerte Schmerz-Reduktion im Vergleich zur topischen <sup>a</sup> Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie	Wundheilung: Schneller im Vergleich zur topischen oder per os Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie
Salman et al., 2008	GaAs Diode	904	Kontinuierlich	Nein	Kontakt	k. A.		NEIN	NEIN
Tezel et al., 2009	Nd:YAG	1064	Pulsierend	Ja <sup>1</sup>	Kontakt	k. A.		JA (p<0,05)	NEIN (Erythem) JA (Exsudation) (p<0,005) Dauer der Wundheilung nicht direkt evaluiert
Zand et al., 2009]	CO <sub>2</sub>	10,600	Kontinuierlich	Ja <sup>2</sup>	Kein Kontakt, Abstand: 5-6 mm	JA (p<0,001)		JA (p<0,001)	k. A.
De Souza et al., 2010	InGaAlP Diode	670	k.A.	Nein	Kontakt	JA (p<0.0006)		NEIN	NEIN
Zand et al., 2012	CO <sub>2</sub>	10,600	Kontinuierlich	Ja <sup>2</sup>	Kein Kontakt, Abstand: 5-6 mm	k. A.		k. A.	JA (p=0,02)
Hazeem et al., 2013	Diode	940	Pulsierend	Nein	Kein Kontakt	JA (p=1,72E-37)		k. A.	JA (p=1,71E-09)
Sattayut et al., 2013	CO <sub>2</sub>	10,600	Kontinuierlich	Ja <sup>2</sup>	Kein Kontakt	NEIN		JA <sup>3</sup> (p<0,05)	NEIN (Vergleich Ulkusgröße)

Autoren	Laser-Typ	Wellenlänge (nm)	Modus	Gel Anwendung (ja/nein)	Abstand zur aphthösen Läsion	Sofortige Schmerz-Reduktion im Vergleich zur topischen <sup>a</sup> Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie		Verzögerte Schmerz-Reduktion im Vergleich zur topischen <sup>a</sup> Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie	Wundheilung: Schneller im Vergleich zur topischen oder per os Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie
Prasad und Pai, 2013	CO <sub>2</sub>	10,600	Kontinuierlich	Ja <sup>2</sup>	Kein Kontakt, Abstand: 5-7 mm	JA (p<0,001)		JA <sup>4</sup> (p≤0,001)	JA (p<0,001)
Aggarwal et al., 2014	Diode	810	Kontinuierlich	Nein	Kein Kontakt, Abstand: 2-3 mm	JA (p<0,001)		JA (p<0,001)	JA (p<0,001) (Vergleich Ulkusgröße)
Albrektson et al., 2014	GaAlAs Diode	809	Pulsierend	Nein	Kontakt	k. A.		JA (p<0,0001)	k. A.
Lalabonova und Daskalov, 2014	Diode	658	Kontinuierlich	Nein	Kein Kontakt	k. A.		JA (p<0,01)	JA (p<0,01) (Abnahme des Erythems, Epithelialization)
Nasry et al., 2016	Diode	970	Pulsierend	Nein	Kein Kontakt	NEIN (p=0,785)		JA (p<0,001)	JA (p<0,001) (2. und 5. Tag nach Therapiebeginn)
Rocca et al., 2018	Diode Diode Diode ER:YDG Laser	450 635 808	Kontinuierlich Kontinuierlich Kontinuierlich Pulsierend	Nein Nein Nein Kein Luft-/Wasser-Spray	Kein Kontakt Kein Kontakt Kein Kontakt Kein Kontakt	JA (p<0,0001) 635nm Dioden Laser mit bestem Schmerz-reduzierenden Effekt		JA (p<0,0001) 635nm Dioden Laser mit bestem Schmerz-reduzierenden Effekt	k. A.

k. A. keine Angaben

<sup>a</sup>Triamcinolon-Acetonid 0,1%, Granofurin, Solcoseryl, Amlexanox 2mg

<sup>1</sup>Anästhesie-Gel

<sup>2</sup>Wasser-basiertes Anästhesie-freies Gel

<sup>3</sup>Statistisch signifikanter Unterschied nur am 3.Tag nach Laser-Therapie

<sup>4</sup>Bewertung allein nach 24 Std.

**Tabelle R24:** Weitere Therapieoptionen

Therapie	Studie/Review	Probandenzahl	Therapie-Effekt	Referenz
Colchicin	Review	34 RCTs	Studien von Fontes et al. 2002: signifikante Reduktion von Häufigkeit und Dauer der Läsionen; und Pakfetrat et al. 2010: signifikante Reduktion von Größe und Anzahl der Läsionen, aber kein Unterschied zu Prednisolon, Colchicin mit mehr UAW	Dasgeb et al. 2019
Lokal, Zubereitungen aus der traditionellen chinesischen Medizin (TCM)	RCT, lokale Anwendung von TCM (Kouchuang Xiaotong Pulver)	140	Signifikante Reduktion des Schmerzscore und Dauer bzw. Größe der Läsionen	Guo et al. 2018
Diverse chinesische naturheilkundliche Zubereitungen, teils systemisch, teils lokal bei RAS	SR, Studien mit überwiegend hohem Bias		tendenziell bessere Behandlungsergebnisse (Schmerzscore, Läsionsgröße, Häufigkeit von Rezidiven, Dauer der Erkrankungsepisoden)	Zhou et al. 2017
Lokale Anwendung von Ozon	RCT, doppelblind	69/69	Signifikante Reduzierung von Läsionsgröße und Schmerzen	Al-Omiri et al. 2016
Systemisch, Omega-3-Fettsäuren	Systemische Anwendung von 3 X tgl. 1000 mg Omega-3-Kapseln vs. Placebo über 6 Monate	50 (25/25)	Signifikante Verringerung der Läsionsgröße, des Schmerzscore, der Anzahl der Läsionen	Nosratzahi et al. 2016
Lokal, Nikotin	RCT, Nicotiana tabacum-Blätter-Sud vs. Placebo-Mundspüllösung	54	Signifikante Verringerung des Schmerzscore und der Läsionsgröße	Vaziri et al. 2016
Lokale Anwendung von div. pflanzlichen medizinischen Zubereitungen	SR 12 RCT 1 CT 50 % davon geringer Qualität	1515	Generell Reduktion der Dauer der Läsion, dennoch schwache Evidenz für einen Effekt von topischer Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen	Li et al. 2016
Lokal, <i>Ageratina pichinchensis</i> Extrakt	RCT, Lokale Anwendung von <i>Ageratina pichinchensis</i> Extrakt (Salbe) vs. Triamcinolon 0,1 %	56 (28/28)	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Schmerzreduktion und Heilung der Läsionen zwischen beiden Gruppen	Romero-Cerecero et al. 2015

Therapie	Studie/Review	Probandenzahl	Therapie-Effekt	Referenz
Lokal, Nikotin	Kasuistik, 4,5-mg Nikotin-Pastille einmal täglich	1	Komplexe Aphthose seit Kindheit; innerhalb von 2 Wochen symptom- und läsionsfrei, kein Rezidiv in 6 Monaten	Deen et al. 2015
Lokal, Kamillentinktur	RCT, lokale Applikation einer Kamillentinktur vs. Placebo, Spülung 3 X täglich	36	RAS Schmerzen nach 2 Tagen signifikant reduziert, Anzahl der Läsionen nach 4 Tagen	Seyyedi et al. 2014
Systemisch, Omega-3-Fettsäuren	RCT, 1 g Omega-3-Kapsel 3 X täglich vs. Placebo 6 Monate lang	50	Signifikante Reduzierung von Läsionsgröße, -dauer und Schmerzscore	El Khouli et al. 2014
Lokal, <i>Acemannan</i>		180	<i>Acemannan</i> zeigt bei Patienten mit RAU nicht den gleichen therapeutischen Effekt wie Triamcinolonacetonid 0,1%	Bhalng et al., 2013
	25 Studien. Davon: - 22 Placebo-kontrolliert - 5 mit mehr als zwei Therapie-Armen - 3 mit zwei Therapie-Armen - 21 verschiedene Therapiestrategien wurden bewertet - Einschätzung eines niedrigen Bias-Risikos nur für 1 Studie		Keine eindeutig effektive systemische Therapie bei RAS	Brocklehurst et al., 2012
Aloe Vera		40	Aloe Vera 2% Gel senkt bei Patienten mit RAS den Schmerz-Score und verkürzt die Ausheilungszeit	Babae et al., 2012
Irsoglandine maleate			Über die Regulation von E-cadherin und Claudin-1 werden durch Irsoglandine maleate TNF- $\alpha$ induzierte Unterbrechungen in der gingivalen epithelialen Schranke behoben	Fujita et al., 2012
Irsoglandine vs. Famotidine		60 (Irsoglandine) 59 (Famotidine)	Irsoglandine u. Famotidine können zur Therapie von Patienten mit Magenulkus nach	Murakami et al., 2011

Therapie	Studie/Review	Probandenzahl	Therapie-Effekt	Referenz
			H. pylori Eradikationstherapie eingesetzt werden	
Irsoglandine maleate		-	Bei Patienten mit RAS ist Irsoglandine maleate eine effektive Therapie	Inui et al., 2010
Colchicin und Dapson		55	Colchicin und Dapson sind wirksame Therapien in der Behandlung von Patienten mit komplexen Aphthosen	Lynde et al., 2009
Irsoglandine maleate		10	Bei Patienten mit Morbus Behçet verringert sich das Auftreten von aphthoiden Läsionen	Nanke et al., 2008
Interferon alpha 2b*		20	Interferon alpha 2b führte bei einigen Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet zur Besserung der Arthritis.	Hamuryudan et al., 1994
Entspannungstraining			Entspannungstraining führt zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit des Auftretens von RAS	Andrews et Hall, 1990

\*siehe Anmerkung zu Tabelle 21

### 3.4. Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die federführenden Autoren J. Jackowski und F. P. Strietzel trafen sich am 25.09.2019 zur Zusammenführung aktueller systematischer Literaturübersichten (Therapieoptionen: F. P. Strietzel; Laser-Therapie: J. Jackowski; Epidemiologie: A. M. Schmidt-Westhausen). Die überarbeitete Fassung der aktualisierten LL sowie des LL-Reports wurde zum 31.10.2019 vorbereitet und sodann an die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften gesandt.

Die LL sollte – wie bereits bestehend – als S2k-Leitlinie entwickelt und publiziert werden. Der Charakter der aktualisierten LL sollte pragmatisch und anwenderorientiert sein, um dem praktisch tätigen Zahnarzt und Facharzt bzw. Fachzahnarzt Handreichungen i. S. eines Entscheidungsbaumes/ Algorithmus bzw. eine Handlungsorientierung zu geben in Bezug auf die Diagnostik, die Entscheidung, wann ein Patient wohin zu überweisen sei (hier sollte insbesondere auf Fachabteilungen mit der Möglichkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit fokussiert werden) sowie einen Algorithmus zur Therapie anzubieten.

An der grundsätzlichen Strukturierung der Leitlinie wurde festgehalten:

- klinische Differenzierung zwischen Aphthe (A), aphthoide Läsion (aL), ulzeröser Läsion (uL);
- diagnostischer Algorithmus bei A, aL, uL in der Mundhöhle;
- häufige und seltene Differenzialdiagnosen;
- Erkrankungen, die über einen längeren Zeitraum mit oralen A in Form rezidivierenden A assoziiert sind;
- aktuelle lokale und systemische Therapieregimes.

Die aktualisierten Textentwürfe der LL sowie des LL-Reports wurden im Umlauf allen Beteiligten zur Kenntnis gegeben.

Die Textfassung wurde durch den Leitlinienkoordinator zusammengestellt und am 21.11.2019 durch den federführenden Autor Prof. Dr. J. Jackowski an alle Vertreter der Fachgesellschaften verschickt. Stellungnahmen und Kommentare der Leitliniengruppe wurden in ein überarbeitetes Dokument aufgenommen, zusammengefasst und über jeden Textabschnitt und jede Empfehlung dieses Dokumentes einem Delphi-Verfahren formal abgestimmt.

Frau Dr. Weber (LL Büro der DGZMK) versandte in einer ersten Delphi-Runde am 14.03.2020 den Textentwurf an die Arbeitsgruppe.

Folgende Antwortmöglichkeiten waren möglich: Stimme zu, Stimme nicht zu, Alternativvorschlag sowie Begründung/Literaturangabe. Die Rückmeldungen erfolgten an das LL Büro und wurden dann in anonymisierter Form zusammengestellt und den Autoren übersandt.

Das Ergebnis mündete in einer aktualisierten, konsentierten Textfassung, die nach Einarbeiten der Korrekturvorschläge am 25.09.2020 in einem zweiten analog verlaufenden Delphi-Verfahren den beteiligten Vertretern der Fachgesellschaften zur Kenntnis bzw. ggf. zur Ergänzung oder Korrektur vorgelegt wurde. Analog erfolgten weitere Delphi-Runden am 20.01.2021, 15.04.2021, 12.05.2022 und am 12.09.2022.

### 3.5. Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsstärken

Für die Formulierung der Empfehlungen kam folgendes Schema zur Anwendung:

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung
soll/ wir empfehlen	soll nicht / wir empfehlen nicht	starke Empfehlung
sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	Empfehlung
kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	Empfehlung offen

Die Konsensusstärke wurde folgendermaßen beurteilt:

<b>Starker Konsens</b>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
<b>Konsens</b>	Zustimmung von > 75 bis 95% der Teilnehmer

<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	Zustimmung von > 50 bis 75% der Teilnehmer
<b>Kein Konsens</b>	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Alle Stimmberechtigten stimmten dem Leitlinientext und den Empfehlungen zu, die Leitlinie wurde also in allen Bereichen mit starkem Konsens (100% Zustimmung) verabschiedet.

### **3.6. Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen**

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen stimmten der Leitlinie in der vorliegenden Form vom 27.02.2023 bis 21.3.2023 zu. Gewünschte redaktionelle Änderungen wurden in die Leitlinie eingefügt.

Anschließend stimmten die Vorstände der federführenden Fachgesellschaften der Leitlinie in der vorliegenden Form vom 26.04.2023 bis 16.05.2023 zu.

## **4. Redaktionelle Unabhängigkeit**

### **4.1. Finanzierung der Leitlinie**

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich und ohne Honorar. Bedingt durch die Durchführung der Konsentierung im Delphi-Verfahren, fielen hierfür keine Reisekosten an. Eventuelle Reiseaufwendungen für Arbeitstreffen etc. trugen die Beteiligten selbst oder bekamen diese durch die jeweilige entsendende Fachgesellschaft erstattet.

Eine Finanzierung der Leitlinienarbeit erfolgte nicht.

### **4.2. Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten**

Die Interessenkonflikterklärungen aller Mitglieder der Leitliniengruppe wurden schriftlich mit Hilfe des AWMF-Formblattes (Version vom 23.05.2018) eingeholt, in einer Tabelle zusammengefasst (s. Anhang 1) und beim Leitlinienkoordinator hinterlegt. Mit der LL-Gruppe wurde abgestimmt, dass die Sichtung und Bewertung von Interessenerklärungen durch den Leitlinienkoordinator und federführenden Autor, Prof. Dr. J. Jackowski, und den federführenden Autor, Priv.-Doz. Dr. F. P. Strietzel, vorgenommen wird. Folgende Graduierung von Interessenkonflikten wurde vorgenommen:

**Geringe Interessenkonflikte** (Folge: Einschränkung der Leitungsfunktion):

- Berater-/Gutachtertätigkeit für ein kommerzielles Journal mit erheblichen Einnahmen
- Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft mit geringen Einnahmen
- Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder klinischen Studien oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung aus öffentlichen Mitteln oder unterstützt durch eine wissenschaftliche Fachgesellschaft

**Moderate Interessenkonflikte** (Folge: Stimmenthaltung bei einzelnen Abstimmungen):

- Berater-/Gutachtertätigkeit für Unternehmen der Gesundheitswirtschaft, industrielle Interessensverbände, kommerziell orientierte Auftragsinstitute oder eine Versicherung)
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Vortrags-/oder Schulungstätigkeit (im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, industrieller Interessensverbände, kommerziell orientierter Auftragsinstitute oder einer Versicherung)
- Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft mit erheblichen Einnahmen im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder klinische Studien oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
- Akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen konnten (z.B. „einseitige“ Forschung)

**Hohe Interessenkonflikte** (Folge: keine Beteiligung am Abstimmungsprozess, nur schriftliche Stellungnahmen):

- Eigentümerinteressen an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft.
- Eigentümerinteressen an kommerziellen Fortbildungsinstituten mit themenrelevantem Fortbildungsangebot

Nach der Einschätzung beider Begutachter wurde kein Mandatsträger mit Interessenkonflikt als befangen bewertet. Regulierungsmaßnahmen für einzelne Teilnehmer, z.B. in Form von Ausschluss bei der Diskussion oder bei der Abstimmung, waren nicht erforderlich. Eine Bewertung der Interessenkonflikterklärung von Prof. Dr. J. Jackowski erfolgte durch den federführenden Autor, Priv.-Doz. Dr. F. P. Strietzel und die Bewertung der Interessenkonflikterklärung von Priv.-Doz. Dr. F. P. Strietzel erfolgte durch den federführenden Autor und Koordinator der Leitlinie, Prof. Dr. J. Jackowski. Diese Bewertungen ergaben ebenfalls eine Nicht-Befangenheit, daher waren beide für die Tätigkeit als Leitlinienkoordinator bzw. federführende Autoren ohne Einschränkungen geeignet.

Durch die interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die Anwendung formaler Konsensusverfahren sowie durch die abschließende externe Begutachtung der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften bzw. Organisationen wurde zusätzlich möglichen Verzerrungen entgegengewirkt.

## 5. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird auf den Webseiten der AWMF, der DGZMK und DGMKG veröffentlicht werden. Darüber hinaus wird eine Publikation in den "Zahnärztlichen Mitteilungen", der "Deutschen Zahnärztlichen Zeitschrift" und u. U. weiteren Journals angestrebt.

### 5.1. Verwertungsrechte

Die Teilnehmenden der Leitliniengruppe als Urheber eines wissenschaftlichen Werkes wurden schriftlich über die Übertragung des Nutzungsrechts für die Publikation der Leitlinie auf den Internetseiten der AWMF, DGZMK und anderen Fachgesellschaften sowie die Publikation in wissenschaftlichen Zeitschriften der Fachgesellschaften, zm, Kammerzeitschriften etc. und ggf. in digitaler Form informiert. Die Zustimmungen liegen dem Leitlinienbüro der DGZMK vor. Die kostenlose Nutzung der Inhalte der Leitlinie seitens der Adressaten entspricht dem Satzungszweck der wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

## 6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Erstellung:	November 2016
Aktualisiert	30.04.2023
Nächste geplante Überarbeitung:	30.04.2028

### **Ansprechpartner für die Aktualisierung:**

**Prof. Dr. med. dent. Jochen Jackowski** ([jochen.jackowski@uni-wh.de](mailto:jochen.jackowski@uni-wh.de))

Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke

**Priv.-Doz. Dr. Frank Strietzel** ([frank.strietzel@charite.de](mailto:frank.strietzel@charite.de))

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie

Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an die o.g. Ansprechpartner gerichtet werden.

## ANHANG

### 6.1. Erklärung über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Altenburg, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied und Schriftführer des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V., Mitautor der Erstversion der Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psoriasis, Bilharziose, Melanom, Klinische Tätigkeit: Operative Dermatologie, Psoriasis, Ekzemerkrankungen, Haut-tumoren	Kein IK
Dr. Auras, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Leitlinienbeauftragte, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), Wissenschaftliche Tätigkeit: Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Kein IK
Prof. Dr. Bachmann, Hagen	Keine	IMPP, Ärztekammer Ärztekammer Nordrhein	MIBEG, Ärztekammer Ärztekammer Westfaalen-Lippe	Nein	Deutsche Stiftung für Herzforschung	Keine	Mitglied: DGPT Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pharmakologie insbesondere Grundlagen- und translationale Forschung zu Prenyltransferasen und ihren Inhibitoren, Beteiligung an Fort-	Kein IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	
Beisel, Sofia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein IK
Dr. Haßkamp, Pia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DGHNO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Robotics, Klinische Tätigkeit: Robotics, CI, Ohrchirurgie	Kein IK
Dr. med. dent. Marcel Hanisch	Nein	Medizinisch wissenschaftlicher Beirat Deutsche Ehlers Danlos Initiative	Nein	Nein	Seltene Erkrankungen	Nein	Klinische Interessen, seltene Erkrankungen Implantologie	Kein IK, Besitzer ohne Stimmrecht
Dr. Jameel Hussein, Rugzan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträgerin der KZBV in Leitlinienprojekten der AWMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Parodontis, Prophylaxe in der Zahnmedizin, Prävention, Organtransplantation	kein IK
Prof. Dr. Jackowski, Jochen	Nein	AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin) – Beirat, Vertreter der DGZMK, der BZÄK u. der KBV bei NAMSE e.V., 1. Vorsitzender ROMSE e.V. (Register für Orofaziale Manifestationen bei Menschen mit Seltenen Erkrankungen)	Zahnärztekammer Nordrhein; DH Kurs, Baustein 13, Oralpathologie;10 Std. Vorlesung, davon ein Vorlesungsanteil: Aphthen und aphthoide Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut	Nein	Kontrollierte, prospektive, bizenrische post-market clinical follow-up (PMCF) Studie zur Untersuchung der Implantat-Überlebensrate eines HAGER & MEISINGER GMBH „Myplant II“ Implantates (Durchmesser 4,0 mm) in Abhängigkeit von Primärstabilität und daraus resultierender prothetischer Versorgung; Randomisierte, offene, kontrollierte klinische Pilotstudie zum Vergleich kurzer Implantate (4mm)	Nein	Mitgliedschaften: AGOKI (Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie), AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin), Funktion: Beirat im Vorstand, DÖSAG: Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs, DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde), IAZA (Interdisziplinärer Arbeitskreis für Zahnärztliche Anästhesiologie), DGI (Deutsche Gesellschaft für Implantologie) Wissenschaftliche Tätigkeit: seltene Erkrankungen, Aphthen und aphthoide Läsionen, Implantologie; Klinische Tätigkeit: Zahnärztliche Chirurgie,	Kein IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					mit Standard-Implantaten (10mm) in Kombination mit Sinusbodenaugmentation bei Patienten mit Freisituation im Oberkiefer durch Evaluation des krestalen Knochenniveaus 12 bzw. 60 Monate nach prothetischer Versorgung; Materialprädiektion von Plaqueakkumulation und –zusammensetzung: Eine vergleichende Studie von Titan- und Nichtedelmetall-Implantatstegen im unbezahnten Gebiss; Endoskopisch assistierte Wurzelspitzenresektion		dentale Implantologie, Augmentationsverfahren, Orale Medizin, Diagnostik und Therapie bei Menschen mit seltenen Erkrankungen	
PD Dr. Kallinich, Tillmann	Sobi	Nein	Roche	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Schriftführer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric rheumatology european society	Kein IK
Prof. Dr. Kötter, Ina	Amgen *, Boehringer, Eusapharma	Beirätin DGRH, Advisory Board International Society for Behcet`s Disease, Wiss. Beirat Rheumatologische Fortbildungs-akademie	Abbvie, Actelion, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB	Nein	Abbvie, Actelion, BMS, Boehringer, Celgene, Chugai, GSK, Janssen, Kiniksa, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Behçet-Syndrom* <sup>C</sup> , autologe Stammzelltransplantation Klinische Tätigkeit: Klinische Rheumatologie, systemische Autoimmunerkrankungen	Kein IK
Dr. Birgit Marré	Forensische	Nein	Nein	Nein	RASDA Studie	Nein	Mitgliedschaft DGZMK, DGFDT, DGPro, DGFDT, AKWLZ, AKFOS; Klinische	Kein IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Altersschätzung						Tätigkeit: ZA Prothetik; Leitlinienbeauftragte der DGZMK	
Prof. Dr. Dr. Reichert, Torsten E.	Nein	Nein	Mectron	Nein	Gelatamp-Studie	Nein	Mitglied: Bayerische Landes Zahnärztekammer, Mitglied: Zahnärztlicher Bezirksverband Oberpfalz, Mitglied: DGZMK, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AgKi), Mitglied: ITI, Mitglied: Interplast, Mitglied: LKG-Förderverein, Mitglied: Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft, Mitglied: DGPW, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: DGMKG, Mitglied: European Association for Cranio Maxillofacial Surgery EACMFS, Mitglied: Deutscher Hochschulverband, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI), Mitglied: Bayerische Landesärztekammer, Mitglied: American Cleft Palate Craniofacial Association (ACPA) , Mitglied: Verein zur Förderung der wissenschaftlichen Zahnheilkunde, Mitglied: AO CMF, Mitglied: VHZMK, Mitglied: International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (IAOMS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Kopf-Hals-Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bedeutung von Exosomen für das Therapiemonitoring, Wissenschaftliche Tätigkeit: Behandlung von Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Kein IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Zahnärztliche Implantologie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Techniken der knöchernen Rekonstruktion, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dysgnathiechirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schirmherrschaft bei dem Oberpfälzer Zahnärztetag 2021	
Prof. Dr.Schmidt- Westhausen, Andrea Maria	Nein	MKG update	Philipp-Pfaff- Institut der ZÄK Berlin, Fortbildungs- institut der LZÄK Sachsen, Zahnärzte- kammer Brandenburg, Sanofi Aventis, Fortbildung Rosenberg, Quintessenz	Nein	Speichelfließrate bei HIV seropositiven Patienten unter kombinierter antiretroviraler Therapie und deren Einfluss auf die Prävalenz von Karies und Parodontitis  Oral health Status among newly arrived refugees in Germany: a crosssectional study	Nein	Mitgliedschaft: DGZMK, AG Kieferchirurgie, OKOPOM, European Association of Oral Medicine, Mandatsträger der AgKi bei LL Aphthen und aphthoide Läsionen, Mandatsträger der AgKi bei LL Vorläuferläsionen; wiss. Tätigkeiten: Mundschleimhaut- erkrankungen, Orale Manifestationen systemischer Erkrankungen; klin. Tätigkeiten: Oralmedizin, Oralchirurgie, Infektiologie	Kein IK
PD Dr. Strietzel, Frank	Nein	Deutsche Gesellschaft für Implantologie  Vorsitzender des Landesverbandes Berlin Brandenburg der DGI	Philipp-Pfaff- Institut der ZÄK Berlin, Fortbildungsinstit ut der LZÄK Sachsen, Zahnärztekamme r Sachsen-Anhalt, Deutsche Gesellschaft für Implantologie,Sa nofi Aventis, Chiang Mai University, Thailand	Nein	Sirona Dentsply	Nein	DGZMK, AG Kieferchirurgie, DGI, BDIZ EDI, Implantologisches Zentrum Berlin e.V., BDO, EAO, Vorsitzender des Landesverbandes Berlin Brandenburg der DGI, Mandatsträger des BDO bei LL Aphthen und federführender Mitautor, Mandatsträger der DGI bei LL Wurzelspitzenresektion, Mandatsträger des BDO bei LL Odontogene Sinusitis maxillaris, Mitglied der zahnärztlichen Stelle Röntgen bei der Zahnärztekammer Berlin, Stellvertretendes Mitglied des Weiterbildungs-/Prüfungsausschusses Oralchirurgie bei der Zahnärztekammer Berlin, wiss. Tätigkeiten: Implantologie	Kein IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							unter verschiedenen Aspekten, Meta-Analysen zu Risikofaktoren, operative Weisheitszahnentfernung, Sjögren-Syndrom, Elektrostimulation von Speicheldrüsen, DVT und Anwendungen, mukokutane Erkrankungen und Implantate, Aphthen, klin. Tätigkeiten: Oralchirurgie, Implantologie, zahnärztliche Radiologie	
Prof. Dr. Weichert , Wilko	Nein	Nein	Roche, Pfizer, Merck MSD, BMS AZ, Lilly Takeda, Boehringer	Roche, Bruker	Roche, Bruker, BMS, MSD	Nein	DGP, ESP, IAP, BV der Pathologen, AACR, AIO, DKG, Hochschulverband; wiss. Tätigkeiten: Translationale Onkologie/Biomarker; klin. Tätigkeiten: Pathologie	Kein IK
Dr. Weber, Anke	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Leitlinienbeauftragte, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Kein IK

- \* Beratung zur wissenschaftlichen Evidenz im Zuge des Zulassungsverfahrens für Apemilast, Dauer der Tätigkeit: 6 Monate

## 6.2. Literaturverzeichnis zum Leitlinienreport und zu den Ergebnissen der Literaturrecherchen.

- Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arikan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract.* 2012; 21: 129-133.
- Aggarwal, H, Singh, MP, Nahar, P, Mathur, H, Gv, S. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers - a sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(2): 218-221.
- Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 158: 155-159.
- Akay N, Boyvat A, Heper AO, Soykan I, Arica IE, Bektas M, Ensari A, Cokca F. Behçet's disease-like presentation of bullous pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31: 384-386.
- Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet.* 2008; 35: 427-432.
- Albrektson M, Hedström L, Bergh H (2014) Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117:590-594
- Aleixo RQ, Scherma AP, Guimaraes G, Cortelli JR, Cortelli SC. DMFT index and oral mucosal lesions associated with HIV infection: cross-sectional study in Porto Velho, Amazonian region - Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2010; 14(5): 449-456.
- Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cauterization in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 521-525.
- Alli N, Gur G, Yalcin B, Hayran M. Patient characteristics in Behçet disease: a retrospective analysis of 213 Turkish patients during 2001-4. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 411-418.
- Allison, P, Franco, E, Black, M, Feine, J (1998). The role of professional diagnostic delay in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology.* 1998; 34: 147-153.
- Al-Mobeeriek A, Al Dosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Annals of Saudi medicine.* 2009; 29(5): 365-368.
- Al-Na'mah ZM, Carson R, Thanoon IA. Dexamucobase: A novel treatment for oral aphthous ulceration. *Quintessence Int* 2009; 40: 399-404.
- Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep.* 2016 Jun 15;6:27772. doi: 10.1038/srep27772.
- Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam. *Sci Total Environ.* 2011; 409: 3003-3015.
- Altenburg A. persönliche Mitteilungen v. 18.06.2022
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 467-471.
- Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 529-532.
- Altenburg, A; El-Haj, N; Micheli, C, Puttkammer, M, Abdel-Naser, MB; Zouboulis, CC. (2014); The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Ärztebl Int.* 2014; 111(40): 665–673.

- Altenburg A, Micheli CK, Maldini C, Mahr A, Puttkammer M, Zouboulis CC. [Clinical aspects and treatment of recurrent aphthous ulcers]. *Hautarzt*. 2012; 63: 693-703.
- Altenburg A, Krahl D, Zouboulis CC. Non-infectious ulcerating oral mucous membrane diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7: 242-257.
- Aminabadi NA. Recurrent aphthous stomatitis may be initiated by traumatic epithelial implantation and sustained by localized pathergic status. *Med Hypotheses*. 2008; 70: 522-524.
- Andrews, VH, Hall, HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med*. 1990; 52(5): 526-535.
- Arabici T, Kara C, Cicek Y. Relationship between periodontal parameters and Behçet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis. *J Periodontal Res*. 2009; 44: 718-725.
- Arduino, PG, Porter, SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(2): 107–121.
- Ataş B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabaş D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever: report of a Turkish child. *J Emerg Med*. 2003; 25: 383-385.
- Axéll T. A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1975; 3(3):143-145.
- Axéll T, Zain RB, Siwamogstham P, Tantiran D, Thampipit J. Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1990; 18(2): 95-99.
- Baad RK, Jagtap K. The study of role of stress in children with behavior disorders and orofacial lesions. *J Contemp Dent Pract*. 2012; 13: 559-561.
- Babaei, N, Zabihi, E, Mohseni, S, Moghadamnia, AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(4): 381-385.
- Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, Rogers RS. Urban legends series: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2011; 17: 755-770.
- Bhalang, K, Thunyakitpisal, P, Rungsirisatean, N. Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration. *J Altern Complement Med*. 2013; 19(5): 429-434.
- Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun*. 2002; 3: 302-305.
- Berk DR, Bayliss SJ. Neutrophilic dermatoses in children. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25: 509-519.
- Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40: 467-472.
- Berthelot JM, Maugars Y, Robillard N, Pascal O, Stalder JF, David A, Prost A. Autosomal dominant Muckle-Wells syndrome associated with cystinuria, ichthyosis, and aphthosis in a four-generation family. *Am J Med Genet*. 1994; 53: 72-74.
- Bielefeld P, Devilliers H, Deschasse C, Saadoun D, Sève P, Muselier A, Creuzot-Garcher C, Besancenot JF, Bron AM. Potential of Pegylated Interferon Alpha-2a in Behçet Uveitis: A Report of Five Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24: 599-602.
- Blockmans D, Bossuyt L, Degreef H, van den Oord JJ, Knockaert D, Bobbaers H. Linear IgA dermatosis: a new cause of fever of unknown origin. *Neth J Med*. 1995; 47: 214-218.
- Bodhade, AS, Ganvir, SM, Hazarey, VK. (2011): Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci*. 2011; 53 (2): 203–211.

- Borlu M, Ukşal U, Ferahbaş A, Evreklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006; 45: 713-716.
- Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 232-246.
- Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2006; 11(1): E33-39.
- Brocklehurst, P, Tickle, M, Glenny, AM, Lewis, MA, Pemberton, MN, Taylor, J, Walsh, T, Riley, P, Yates, JM. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD005411.
- Broides A, Yerushalmi B, Levy R, Hadad N, Kaplun N, Tanner SM, Chapelle Ade L, Levy J. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28: 715-719.
- Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 203-207.
- Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Baldovino S, Arduino PG. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2020; DOI: 10.1111/jop.13020
- Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, Di Fede G, Lo Muzio L, Craxi A, Catassi C, Scully C. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis*. 2008; 40:104-107.
- Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, Di Marco V, Lo Muzio L, Sferrazza C, Scalici C, Craxi A, Carroccio A. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 1529-1536.
- Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 579-584.
- Carpio E, Lopez V, Fardales V, Benitez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38(1): 126-131.
- Cazzato M, Neri R, Possemato N, Puccini R, Bombardieri S. A case of adult periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome associated with endocapillary proliferative glomerulonephritis. *Clin Rheumatol*. 2013; 32 Suppl 1: 33-36.
- Ceballos-Salobrena A, Aguirre-Urizar JM, Bagan-Sebastian JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med*. 1996; 25(10): 523-526.
- Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (2 Suppl 1): 35-37.
- Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007; 35(2): 152-159.
- Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. *Br Dent J*. 2015; 218: E8.
- Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent*. 2013; 37: 307-308.
- Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 191-194.

- Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, Faouzi M, Hofer M. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1984-1987.
- Cohen, Philip R. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 34.
- Collier PM, Neill SM, Copeman PWM. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol*. 1992; 126: 185-188.
- Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *JADA*. 1991; 122(6): 51-53.
- Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1988; 16(1): 58-60.
- Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 10: 933-939.
- Dalvi, SR, Yildirim, R, Yazici, Y. Behçet's Syndrome. *Drugs*. 2012; 72(17): 2223–2241.
- Daněk Z, Gajdziok J, Doležel P, Landová H, Vetchý D, Štembírek J. Buccal films as a dressing for the treatment of aphthous lesions. *J Oral Pathol Med*. 2017 Apr;46(4):301-306. doi: 10.1111/jop.12563. Epub 2017 Mar 5.
- Darwazeh AM, Pillai K. Oral lesions in a Jordanian population. *Int Dent J*. 1998; 48(2): 84-88.
- Dasegeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):350-356. doi: 10.1111/bjd.15896. Epub 2018 Jan 3. Review
- Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, Akhlaghi M, Foroozafar MH, Barghamdi M, Noorolahzadeh E, Samadi F, Hadj-Aliloo M, Ghaznavi K, Ghaznavi K, Soroosh M, Khabazi A, Salari AH, Sharif SK, Karimifar M, Salessi m, Essalat-Manesh K, Nadji A, Shahram F. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 542-549.
- Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Archives of Iranian medicine*. 2008; 11(2): 207-209.
- Deen K, Curchin C, Wu J. Letter to the editor: Successful treatment of recurrent aphthous ulcers with nicotine lozenges in a lifelong non-smoker. *Australas J Dermatol* 2015;56(2):143-144.
- Demetriades N, Hanford H, Laskarides C. General Manifestations of Behçet's Syndrome and the Success of CO<sub>2</sub>-Laser as Treatment for Oral Lesions: A review of the literature and case presentation. *Journal of the Massachusetts Dental Society*. 2009; 58(3): 24-27.
- de Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 714-721.
- de la Fuente-Fernández R, Rubio-Nazabal E, de la Iglesia-Martínez F. Guillain-Barré syndrome as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 437-438.
- De Souza TOF, Martins MAT, Bussadori SK, Fernandez KPS, Tanji EY, Mesquita-Ferrari RA, Martins MD. Clinical Evaluation of Low-Level Laser Treatment for Recurring Aphthous Stomatitis. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010; 28(2): S85-S88.
- Deconinck S, Boeke AJ, van der Waal I, van der Windt DA. Incidence and management of oral conditions in general practice. *Br J Gen Pract*. 2003; 53(487): 130-132.
- Deeks ED. Apremilast: a review in oral ulcers of Behçet's disease. *Drugs* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01253-3>

- De Masson A, Fouchard N, Méry-Bossard L, Dauendorffer JN. Cutaneous and mucosal aphthosis during temsirolimus therapy for advanced renal cell carcinoma: review of cutaneous and mucosal side effects of mTOR inhibitors. *Dermatology*. 2011; 223: 4-8.
- Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1: 88-92.
- Domingue GJ Sr, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 320-344.
- Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Otley AR, Bousvaros A, Kugathasan S, Rosh JR, Keljo D, Carvalho RS, Tomer G, Mamula P, Kay MH, Kerzner B, Oliva-Hemker M, Langton CR, Crandall W. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51: 140-145.
- Eguia A, Villarroel M, Martínez-Conde R, Echebarría MA, Aguirre JM. Adamantiades-Behçet disease: an enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: E6-11.
- Eichhorn, A.; Siepmann, M.; Kirch, W. Medical care of patients with Behçet's disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138(25-26):1365–1368.
- El-Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117: 191-196.
- Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 804-808.
- Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Pfeiffer C, Schuster V, Zillikens D, Goebeler M, Hertl M, Nast A, Orzechowski HD, Sárdy M, Schmidt E, Sitaru C, Sporbeck B, Worm M. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(8): 833-844.
- Eng HL, Lu SL, Yang C-H, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81: 415-420.
- Erkalp K, Korkut YA, Meric A, Kahya V, Gedikli O, Su OK, Saitoglu L. Pharyngeal packing is a predisposing factor for postoperative aphthous stomatitis in nasal surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142: 672-676.
- Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(10): 571-575.
- Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77: 555-571.
- Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1976; 4(4):160-164.
- Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behçet's syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2012; 14(2): 75-78.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010; 99: 178-184.
- Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109: 402-407.

- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37: 319-323.
- Femiano, F, Gombos, F, Nunziata, M, Esposito, V, Scully, C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34 (8): S. 508–510.
- Ferraz EG, Campos Ede J, Sarmiento VA, Silva LR. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.* 2012; 34: 485-488.
- Ficarra G. Oral ulcers in HIV-infected patients: an update on epidemiology and diagnosis. *Oral Dis.* 1997; 3 Suppl 1:S183-189.
- Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 949-962.
- Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. Herpesviridae-associated persistent mucocutaneous ulcers in acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81: 433-441.
- Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 173-179.
- Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33: 129-132.
- Fujita, T, Yumoto, H, Shiba, H., Ouhara, K, Miyagawa, T, Nagahara, T, Matsuda, S, Kawaguchi, H, Matsuo, T, Murakami, S, Kurihara, H. Irsogladine maleate regulates epithelial barrier function in tumor necrosis factor-alpha-stimulated human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res.* 2012; 47(1): 55-61.
- Gallo C de B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64: 645-648.
- Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Gonzalez-Garcia M. Prevalence of oral lesions in the 6-year-old pediatric population of Oviedo (Spain). *Med Oral.* 2002; 7(3):184-191.
- Gasparini G, Saponaro G, Gasparini D, Foresta E, Azzuni C, Adduci A, Boniello R, Moro A, De Angelis P, Di Nardo F, Damato G, Doneddu P, Todaro M, Garagiola U, Pelo S. The Use of Ropivacaine in Therapeutic Treatment of Oral Aphthosis. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 11;2018:1868254. doi: 10.1155/2018/1868254. eCollection 2018.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 1-18.
- Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, Caglayan F, Aktas AE. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study. *Eur J Dent.* 2011 Aug;5(4):367-7.93. Solis RN, Kuhn BT, Farwell DG. An Unusual Case of Tertiary Syphilis Behaving Like Tongue Squamous Cell Carcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018 Dec 20;6:2324709618820355. doi: 10.1177/2324709618820355. eCollection 2018 Jan-Dec.
- Gorsky M, Epstein J, Raviv A, Truelove E. Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis. *Spec Care Dentist.* 2008; 28: 27-31.
- Gorsky M, Epstein B, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatology Online Journal.* 2007; 13(2): 1-5.
- Graykowski EA, Kingman AK. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376-381.
- Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet.* 1996; 348: 729-733.
- Greenspan D, Komaroff E, Redford M, Phelan JA, Navazesh M, Alves ME, Kamrath H, Mulligan R, Barr CE, Greenspan JS. Oral mucosal lesions and HIV viral load in the women's interagency HIV study (WIHS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 25(1):44-50.

- Greer RO jr, Lindenmuth JE, Juarez T, Khandwala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51: 243-248.
- Gregorek H, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, Pietrucha B, Wakulińska A, Gozdowski D, Chrzanowska KH. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: e39-45.
- Guimarães AL, de Sá AR, Victória JM, Correia-Silva JF, Pessoa PS, Diniz MG, Gomez RS. Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Dis.* 2006; 12: 580-583.
- Guimarães AL, Correia-Silva Jde F, Sá AR, Victória JM, Diniz MG, Costa Fde O, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 2007; 52: 268-272.
- Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?  
*Pediatr Int.* 2017 Jun;59(6):655-660. doi: 10.1111/ped.13265. Epub 2017 Apr 24.
- Guo Q, Yang J, Yu M. Observing the effect of traditional Chinese medicine Kouchuang Xiaotong powder on patients with recurrent aphthous ulcer. *Pak J Pharm Sci.* 2018 Jul;31(4(Special)):1687-1690.
- Gurel A, Altinyazar HC, Unalacak M, Armutcu F, Koca R. Purine catabolic enzymes and nitric oxide in patients with recurrent aphthous ulceration. *Oral Dis.* 2007; 13: 570-574.
- Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, Phelps RG, Saggat S, Cohen SR. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 91-94.
- Hamurydan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 443-450.
- Hamurydan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Direskeneli H, Akoglu T, Yazici H. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol.* 1994; 21(6): 1098-1100.
- Hamurydan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tüzün Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 (1): 51-54.
- Hasan AA, Ciancio S. Association between ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the emergence of aphthous-like ulcers. *J Int Acad Periodontol.* 2009; 11: 155-159.
- Hazeem MI, Rajab MS, Badeia RA (2013) Treatment of recurrent aphthous stomatitis with 940 nm diode laser. *Tikrit J Dental Sci* 1:77-82
- Healy CM, Carvalho D, Pearson JD, Thornhill MH. Raised anti-endothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA), in recurrent oral ulceration: modulation of AECA binding by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma). *Clin Exp Immunol.* 1996; 106: 523-528.
- Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice. *Acta Odontol Scand.* 1985; 43: 47-52
- Herlofson BB, Barkvoll P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand.* 1996; 54: 150-153.
- Hertrampf K, Kunkel M. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithel-karzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Register Nr. 007/092). [https://www.dgzmk.de/documents/10165/1373255/LL\\_007-092\\_S2k\\_orale+Vorl%C3%A4uferl%C3%A4sion\\_lang\\_2020.pdf/c13b5292-aa2c-4cee-891c-07ac9fe30d01](https://www.dgzmk.de/documents/10165/1373255/LL_007-092_S2k_orale+Vorl%C3%A4uferl%C3%A4sion_lang_2020.pdf/c13b5292-aa2c-4cee-891c-07ac9fe30d01)

- Hietanen J, Häyrinen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Kontinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med.* 2012; 41: 158-164.
- Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: a prospective observational study. *Modern Rheumatol* 2020, accepted manuscript. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1830504>
- Hofmann SC, Günther C, Böckle BC, Didona D, Ehrchen J, Gaskins M, Geerling G, Gläser R, Hadaschik E, Hampl M, Haßkamp P, Jackowski J, Kiritsi D, Nast A, Pleyer U, Reichel C, Roth M, Schumann M, Sticherling M, Worm M, Zillikens D, Goebeler M, Schmidt E. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids S2k Guideline for the diagnosis and treatment of mucous membrane pemphigoid. [https://doi.org/10.1111/ddg.14905\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14905_g). *JDDG Journal of the German Society of Dermatology*
- Hornstein, OP. [Aphthae and aphthous lesions of the mouth mucosa]. *HNO* 1998; 46: 102-111.
- Huemer, C.; Huemer, M. Periodic fever syndromes. *Z Rheumatol.* 2006; 65 (7): 595-598, 600-603.
- Hutchinson VA, Angenend JL, Mok WL, Cummins JM, Richards AB. Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha. *Mol Biother* 1990; 2 (3): 160-164.
- Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K. Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci.* 2003; 45: 107-110.
- Ibáñez JP, Monteverde ML, Díaz MA, Goldberg J, Turconi AF. Sirolimus in chronic allograft nephropathy in pediatric recipients. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 777-780.
- Inui, M, Nakase, M, Okumura, K, Nakamura, S, Tagawa, T. Irsogladine maleate in the management of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(2): 33-34.
- Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 184-187.
- Jensenius M, Fournier PE, Vene S, Hoel T, Hasle G, Henriksen AZ, Hellum KB, Raoult D, Myrvang B; Norwegian African Tick Bite Fever Study Group. African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1411-1417.
- Jijin MJ, Rakaraddi M, Pai J, Jaishankar HP, Krupashankar R, Kavitha AP, Anjana R, Shobha R. Low-level laser therapy versus 5% amlexanox: a comparison of treatment effects in a cohort of patients with minor aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121:269-273.
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 63-68.
- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12: 1-21.
- Kakabadze T, Rukhadze N, Mshvidobadze K, Lomtadze M, Kandelaki G. Oral lesions in HIV-positive patients in Georgia. *Georgian medical news.* 2008; (165): 60-65.
- Kakisi, K, Kechagia, AS, Kakisis, IK, Rafailidis, PI, Falagas, ME. Tuberculosis of the oral cavity: a systematic review. *Eur J Oral Sci.* 2010; 118 (2); 103-109.
- Kalampokis I, Rabinovich CE. Successful management of refractory pediatric-onset complex aphthosis with lenalidomide. *J Clin Rheumatol* 2014;20(4):221-223.
- Kalkan G, Yigit S, Karakus N, Baş Y, Seçkin HY. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. *Gene.* 2013; 527: 207-210.
- Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behçet's Disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011; doi: 10.1155/2011/681956. Epub 2010 Nov

- Karagiannidis I, Zouboulis CC. Morbus Adamntiades-Behçet: erfolgreiche Therapie mit ungewöhnlichen Komplikationen. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 112-113.
- Karakus N, Yigit S, Kalkan G, Sezer S. High association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 513-517.
- Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013; 23: 124-127.
- Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, Dinç A, Şimşek I, Süt N, Yacici H. Low-dose natural human interferon- $\alpha$  lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2009; 48: 1388-1391.
- Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22(4): 243-53.
- Koilos AGA, Yawalkar N, Feusi A, Kündig T, Boyman O, Nilsson J. Apremilast in treatment-refractory recurrent aphthous stomatitis. *New Engl J Med* 2019; 381 (20): 1975-1977.
- Kötter I, Deuter C, Günaydin I, Zierhut M. MAGIC or not MAGIC--does the MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) syndrome really exist? A case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24 (5 Suppl 42): 108-112.
- Kötter I, Vontheim R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Stübinger N. Differential efficacy of human recombinant interferon- $\alpha$ 2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Sem Arthrit Rheumat* 2004; 33(5): 311-319.
- Kötter I, Xenitidis T, Fierlbeck G, Schanz S, Melms A, Horger M, Ernemann U, Deuter C. [Behçet's disease]. *Z Rheumatol.* 2012; 71: 685-696.
- Kowalski, LP, Carvalho, AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2001; 37(1): 94-98.
- Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, Chiang VW. A taste of periodic fever syndromes. *Pediatr Emerg Care.* 2013; 29: 842-848.
- Kunkel M, Bengel W, Blume M, Boehme P, Buchholz GE, Follmann M, Frank M, Frerich B, Kreusser B, Löning T, Mohr P, Reichert TE, Remmerbach TW, Rumpf M, Schmidt J, Schütte U, Singer R, Stasche N, Wagner W, Wahl G, Weber A, Weingart D, Wenz HJ, Werkmeister R, Hertrampf K. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. *MKG-Chirurg.* 2011; 4(3): 206-212.
- Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J, Veirum JE, Herlin T. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J.* 2012; 59: A4452.
- Ladizinski, B, Lee, KC. Oral ulcers and targetoid lesions on the palms. *JAMA.* 2014; 311(11); 1152-1153.
- Lalabonova H, Daskalov H (2014) Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis. *Biotechnol Biotechnol Equip* 28:929-933
- Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8571-8579.
- Leão JC, Gomes VB, Porter S. Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner. *Clinics (São Paulo).* 2007; 62: 769-780.
- Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, Huang JL. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol.* 1999; 18: 207-213.

- Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(5):281-288.
- Legal S, Behr M, Fanghänel J, Gosau M, Proff P, Reichert T. Aphthen und aphthoide Läsionen. *Dtsch Zahnärztl Z*. 2013; 68: 264-268.
- Leuci S, Martina S, Adamo D, Ruoppo E, Santarelli A, Sorrentino R, Favia G, Mignogna M. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. *Oral Dis*. 2013; 19 (8): 738–746.
- Li CL, Huang HL, Wang WC, Hua H. Efficacy and safety of topical herbal medicine treatment on recurrent aphthous stomatitis: a systemic review. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Dec 31;10:107-15. doi: 10.2147/DDDT.S96589. eCollection 2016
- Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter polri infection: a meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2014; 18: 1553-1560.
- Lim AA, Leo YS, Lee CC, Robinson AN. Oral manifestations of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2001; 30(6): 600-606.
- Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect*. 2005; 7: 635-644.
- Liu HL, Chiu SC. The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Manag Nurs*. 2015 Jun;16(3):182-7. doi: 10.1016/j.pmn.2014.06.008
- Lynde, CB, Bruce, AJ, Rogers, RS, 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol*. 2009; 145(3): 273-276.
- Livingston W, Stevens AW, Phelan J, Gregory N, Grossman ME. Major aphthous-like ulcers in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Cutis*. 1997; 59: 281-283.
- Livneh A, Zaks N, Katz J, Langevitz P, Shemer J, Pras M. Increased prevalence of joint manifestations in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 407-412.
- Löhrer R, Eming R, Wolfrum N, Krieg T, Eming SA. [Autoinflammatory diseases as cause of wound healing defects]. *Hautarzt*. 2011; 62: 524-533.
- Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, Zhou H, Lin M, Shi J, Wang Z Zhang Y. An evaluation of the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomised, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102: 475-481.
- Maeda K, Okada M, Yao T, Sakurai T, Iida M, Fuchigami T, Yoshinaga K, Imamura K, Okada Y, Sakamoto K, Date H. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol*. 1994; 29(5): 577-582.
- Magalhães MG, Bueno DF, Serra E, Gonçalves R. Oral manifestations of HIV positive children. *J Clin Pediatr Dent*. 2001; 25: 103-106.
- Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110(1): e13-18.
- Maloney NJ, Zhao J, Tegtmeyer K, Lee EY, Cheng K. [Off-label studies on apremilast in dermatology: a review. J Dermatolog Treat 2020; 31 \(2\): 131-140.](#) doi: 10.1080/09546634.2019.1589641. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30935262
- Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28(4):173-177.

- Marzano, AV, Ishak, RS, Saibeni, S, Crosti, C, Meroni, PL, Cugno, M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45(2): 202–210.
- Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, Diegoli M, Pasotti M, Malattia C, Grasso M, Pilotto A, Porcu E, Raisaro A, Raineri C, Dore R, Maggio PP, Brega A, Arbustini E. Barth syndrome associated with compound hemizyosity and heterozygosity of the TAZ and LDB3 genes. *Am J Med Genet.* .A 2007; 143: 907-915.
- Masuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Drugs.* 2003; 4:19-28.
- Masuda, K, Nakajima, A, Urayama, A, Nakae, K, Kogure, M, Inaba, G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989; 1(8647): 1093-1096.
- Matranga D, Di Fede O, Paderni C, Albanese A, Pizzo G, Magro R, Compilato D, Campisi G. Demographic and behavioural profiles of patients with common oral mucosal lesions by a homogeneity analysis. *Oral Dis.* 2012; 18(4): 396-401.
- Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 265-282.
- McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 615-620.
- McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco.* 2004; 6(4): 655-659.
- Mehdipour M, Zenooz AT, Sohrabi A, Gholizadeh N, Bahramian A, Jamali Z. A comparison of the effect of triamcinolone ointment and mouthwash with or without zinc on the healing process of aphthous stomatitis lesions. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2016; 10 (2):87-91.
- Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Nikayin S, Jafari SM, Ghandehari Motlagh M, Shamshiri AR, Rezaei N. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10: 289-293.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005; 32(1): 98-105.
- Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009; 32: 178-188.
- Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 281-290.
- Miller MF, Ship, II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43(4): 532-537.
- Mimura MAM, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinicas* 2009; 64(3): 193-198.
- Mina S, Riga C, Azcurra AI, Brunotto M. Oral ecosystem alterations in celiac children: a follow-up study. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 1541-60.
- Mortellaro C, Pucci A, Palmeri A, Lucchina AG, Berta M, Celeste A, Costantino S, Del Prever AB, Forni M. Oral manifestations of langerhans cell histiocytosis in a pediatric population: a clinical and histological study of 8 patients. *J Craniofac Surg.* 2006; 17: 552-556.
- Murakami, K, Okimoto, T, Kodama, M, Tanahashi, J, Mizukami, K, Shuto, M, Abe, H, Arita, T, Fujioka. Comparison of the efficacy of irsogladine maleate and famotidine for the healing of gastric ulcers after *Helicobacter pylori*

- eradication therapy: a randomized, controlled, prospective study. *Scand J Gastroenterol*, 2011; 46(3): 287-292.
- Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb B, Bin Qasim S, Zafar MS. Management of recurrent aphthous ulcers using low-level lasers: a systematic review. *Medicina* 2016; 52:263-268.
- Nanke, Y, Kamatani, N, Okamoto, T, Ogiuchi, H, Kotake, S (2008). Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behçet's disease: an open-label, single-centre study. *Drugs. R D*. 2008; 9(6): 455-459.
- Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, Ammar NM (2016) Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis: A Randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent* 6(5):e517-22
- Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33: 221-234.
- Neto SS, Batista JD, Durighetto Jr AF. A case of recurrent ulcerative lesions in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 48: 654-655.
- Nittayananta W, Jealae S, Chungpanich S. Oral lesions in Thai heterosexual AIDS patients: a preliminary study. *Br Dent J*. 1997; 182(6): 219-221.
- Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461-465.
- Nosratzahi T, Akar A. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aaphthous stomatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Chin J Dent Res* 2016; 19 (3): 159-164. Doi: 10.3290/j.cjdr.a36681
- Ofluoglu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Namdar-Pekiner F, Tanyeri H. An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Mar 1;22(2):e159-e166.
- Özkaya E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: e51-58.
- Özler GS, Okuyucu S, Akoglu E. The efficacy of sucralfate and chlorhexidine as oral rinse in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Adv Med* 2014; ID 986203. DOI 10.1155/2014/986203
- Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e208-212.
- Olszewska M, Sulej J, Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86: 332-334.
- Otan F, Açıkgöz G, Sakallioğlu U, Ozkan B. Recurrent aphthous ulcers in Fanconi's anaemia: a case report. *Int J Paediatr Dent*. 2004; 14: 214-217.
- Owotade FJ, Shiboski CH, Poole L, Ramstead CA, Malvin K, Hecht FM, et al. Prevalence of oral disease among adults with primary HIV infection. *Oral Dis*. 2008; 14(6): 497499.
- Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 358-360.
- Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, Basir-Shabestari S. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010; 33(3):E189-195.
- Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB (2016) Photomodulation in oral medicine: a review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 7:114-126

- Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, Yesildal N, Anul H, Aydogan I, Cetinkaya R, Kavak A. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis.* 2006; 12(6): 553-558.
- Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ, Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89(3): 299-304.
- Pavlic V, Vujic-Aleksic V, Aoki A, Nezcic L (2015) Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: A systematic review of the literature. *Vojnosanit Pregl* 72(8):722-728
- Pedra C, Terra CM, Ejzenberg B, Baldacci ER, Okay Y. Oral palatine ulcers of a traumatic nature in infants: Bednar's aphthae. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996; 35: 39-49.
- Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis.* 2008; 14(4): 356-66.
- Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1994; 18: 309-312.
- Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 35-39.
- Pleyer, U., Hazirolan, D., Winterhalter, S., Stubiger, N. (2012): Behçet's disease - ophthalmological and general aspects part I. Etiology, pathogenesis and diagnostics. In: *Ophthalmologe.* 2012; 109 (11): 1129-1141.
- Pokupec JS, Lukenda DB. Comorbidity of recurrent aphthous stomatitis and polyposis ventriculi. *Coll Antropol.* 2013; 37: 297-299.
- Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 325-328.
- Porter SR, Scully C, Standen GR. Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 178-180.
- Prasad RS, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2013; 116(2). 189-193.
- Preshaw PM, Grainger P, Bradshaw MH, Mohammad AR, Powala CV, Nolan A. Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of recurrent oral aphthous ulceration: a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 236-240.
- Rabbani GR, Phyliky RL, Tefferi A. A long-term study of patients with chronic natural killer cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 1999; 106: 960-966.
- Ramos-Gomez F. Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Dis.* 2002; 8 Suppl 2: 49-54.
- Ranganath SP, Pai A. Is optimal management of recurrent aphthous stomatitis possible? A reality check. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(10): ZE08-ZE13.
- Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994; 236: 341-343.
- Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000; 28(5): 390-398.
- Reichart PA. Chronisch-rezidivierende Aphthen. Wissenschaftliche Stellungnahme. *Dtsch Zahnärztl Z.* 2005; 60: 6.
- Richards A, Costelloe MA, Eveson JW, Scully C, Irvine GH, Rooney N. Oral mucosal non-Hodgkin's lymphoma – a dangerous mimic. *Oral Oncol.* 2000; 36: 556-558.

- Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis*. 2004; 10(6): 335-345.
- Robinson NA, Porter SR. Low frequency of anti-endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Ann Acad Med Singapore*. 2004; 33 (4 Suppl): 43-47.
- Rocca JP, Zhao M, Fornaini C, Tan L, Zhao Z, Merigo E (2018) Effect of laser irradiation on aphthae pain management: A four different wavelengths comparison. *J Photochem Photobiol B*. 2018;189:1-4. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.06
- Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jul 21;149(2):55-60. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.031. Epub 2017 Feb 21.
- Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Tortoriello J. Pilot study that evaluated the clinical effectiveness and safety of a phytopharmaceutical elaborated with an extract of *Ageratina pichinchensis* in patients with minor recurrent aphthous stomatitis. *J Ethnopharmacol*. 2015 Sep 15;173:225-30. doi: 10.1016/j.jep.2015.06.021. Epub 2015 Jun 20
- Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. *BMC Oral Health*. 2009; 9: 31.
- Saini A, Ferguson C, Salkey K. Use of Apremilast for Aphthous Ulcers in a Patient With Behçet's Syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2018 Dec 1;17(12):1328-1329
- Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly ES (2017) Recurrent Aphthous Ulceration: A Review of Potential Causes and Novel Treatments. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(6):542-552. DOI: 10.1080/09546634.2017.1422079
- Sakly A, De Wever B, Jutla B, Satia M, Bogaert JP. The safety and efficacy of AptoFix® mouth ulcer cream in the management of recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health*. 2016 Feb 11;16:17. doi: 10.1186/s12903-016-0177-0.
- Salman H, Kashmoola MA, A1-Waiz MM, A1-Sandooq TA (2008) Differences between low level laser therapy and triamcinolone acetonide kenalog on healing of recurrent aphthous ulceration. *Ann Coll Med* 34:35-41
- Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19(4): 170-176.
- Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther*. 2015 May-Jun;28(3):158-65. doi: 10.1111/dth.12222.
- Saoji VA. Hand, foot and mouth disease in Nagpur. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 133-135.
- Sattayut S, Trivibulwanich J, Pipithrunkarn N, Davirutai N (2013) A clinical efficacy of using CO<sub>2</sub> laser irradiating transparent gel on aphthous stomatitis. *Laser Ther* 22:283-289
- Saulsbury FT, Wispelwey B. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J Pediatr*. 2005; 146: 283-285.
- Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula AKF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 84: 356-361.
- Schedel J, Bach B, Kümmerle-Deschner JB, Kötter I. [Autoinflammatory syndromes/fever syndromes]. *Hautarzt*. 2011; 62: 389-401.
- Schibler F, Heidemeyer K, Klötgen H-W, Keshavarmurthy V, Yawalkar N. Apremilast for the treatment of recalcitrant aphthous stomatitis. *JAAD Case Reports* 2017; 3 (5): 410-411.

- Schmidt E, Goebeler M, Hertl M, Sárdy M, Sitaru C, Eming R, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Orzechowski HD, Pfeiffer C, Schuster V, Sporbeck B, Sticherling M, Worm M, Zillikens D, Nast A. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015; 13(7): 713-721.
- Scully C, Cawson RA. Taschenatlas Oralpathologie. Hüthig, Heidelberg 1996. S 38-39.
- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 200-207.
- Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis*. 2008; 14: 690-699.
- Scully C, Hodgson T. Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008a; 106: 845-852.
- Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008b; 46: 198-206.
- Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94: 474-478.
- Seyyedi SA, Sanatkhan M, Pakfetrat A, Olyae P. The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec 1;6(5):e535-8. doi: 10.4317/jced.51472.
- Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, Karakani AM, Malekzadeh R, Shahram F. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterology*. 2009; 9: 44-49.
- Shao Y, Zhou H. Clinical evaluation of a toothpaste containing lysozyme for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A 3-month, double-blind, randomized study. *Am J Dent*. 2016 Dec;29(6):303-306
- Sharda N, Shashikanth MC, Kant P, Jain M. Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol med* 2014;43:309-316.
- Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Med J*. 2008; 29: 734-738.
- Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002; 29: 267-279.
- Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. Helicobacter pylori in oral ulcerations. *J Oral Sci*. 2000; 42: 225-229.
- Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74(4): 455-458.
- Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(9): 558-566.
- Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15(2): 89-97.
- Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol*. 1996; 23: 778-781.
- Sokumbi, O, Wetter, DA. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012; 51(8): 889–902.
- Solis RN, Kuhn BT, Farwell DG. An Unusual Case of Tertiary Syphilis Behaving Like Tongue Squamous Cell

- Carcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018 Dec 20;6:2324709618820355. doi: 10.1177/2324709618820355. eCollection 2018 Jan-Dec.
- Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer.* 2010; 116: 210-215.
- Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, Migliorati C, Baughman R, Langford P, Katz J. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138: 338-348.
- Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 1998; 27: 168-175.
- Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33: 133-139.
- Sundram, U. A review of important skin disorders occurring in the posttransplantation patient. *Adv Anat Pathol.* 2014; 21(5): 321–329.
- Suter VGA, Sjölund S, Bornstein M. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Laser Med Sci* 2017; 32: 953-963.
- Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ. The patient with recurrent oral ulceration. *Aust Dent J.* 2010; 55 (Suppl 1): 14-22.
- Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42: 89-94.
- Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R (2009) An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg* 27:101-106
- Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007; 142: 463-470.
- Tsang PC, Samaranyake LP. Oral manifestations of HIV infection in a group of predominantly ethnic Chinese. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28(3): 122-127.
- Umoru D, Oviawe O, Ibadin M, Onunu A, Esene H. Mucocutaneous manifestation of pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in relation to degree of immunosuppression: a study of a West African population. *Int J Dermatol.* 2012; 51(3): 305–312.
- van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A; International AIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87: 301-310.
- Vale FA, Moreira MS, de Almeida FCS, Muller Ramalho K. Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers: A Systematic Review. *Scientific World Journal.* 2015; Article ID 150412, 7 pages.
- Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, Protic M, Michetti P, Straumann A, Fournier N, Juillerat P, Biedermann L, Zeitz J, Misselwitz B, Scharl M, Heinrich H, Manser CN, Safroneeva E, Raja Ali RA, Rogler G, Schoepfer AM, Greuter T; Swiss IBD Cohort Study Group. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jul;23(7):1174-1181.
- Vaziri S, Mojarrab M, Farzaei MH, Najafi F, Ghobadi A. Evaluation of anti-aphthous activity of decoction of *Nicotiana tabacum* leaves as a mouthwash: a placebo-controlled clinical study. *J Tradit Chin Med.* 2016 Apr; 36(2):160-4

- Vieira M, Buffier S, Vautier M, le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Bouillet L, Lazaro E, Barete S, Misery L, Gobert D, Goulenok T, Fain O, Sacre K, Sève P, Cacoub P, Comarmond C, Saadoun D. Apremilast in refractory Behçet's syndrome: a multicenter observational study. *Front Immunol* 2021; 11: 1-7. Doi: 10.3389/fimmu.2020.626792
- Victória JM, Correia-Silva Jde F, Pimenta FJ, Kalapothakis E, Gomez RS. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 494-497.
- Victória JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS. Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 219-223.
- Vigo G, Zulian, F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 52–55.
- von Bernuth H, Knöchel B, Winkler U, Roesler J, Schlesier M, Gahr M. Immunodeficiency with recurrent pancytopenia, impaired maturation of B lymphocytes, impaired interaction of T and B lymphocytes, and impaired integrity of epithelial tissue: a variant of idiopathic CD4+ T lymphocytopenia? *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 381-384.
- Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones.* 2010; 42: 236-240.
- Weusten BL, van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med.* 1998; 53: 172-175.
- Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75: 426-431.
- Wolach B, Gavrieli R, Roos D, Berger-Achituv S. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections. *J Clin Immunol.* 2012; 32: 454-466.
- Wong SSY, Yip CCY, Lau SKP, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect.* 2010; 138 (8): 1071–1089.
- Worm M, Nast A, Zidane M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, Hofmann S, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Orzechowski H-D, Pfeiffer C, Sárdy M, Schemmel D, Schmidt E, Schuster V, Sitaru C, Sticherling M, Zillikens D. AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids“. 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/0133-071l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids\\_2019-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/0133-071l_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids_2019-10.pdf)
- Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(1): 113–121.
- Wurster VM, Carlucci JG, Feder Jr HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159: 958-964.
- Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 727-735.
- Yarom N, Zelig K, Epstein JB, Gorsky M. The efficacy of minocycline mouth rinses on the symptoms associated with recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, crossover study assessing different doses of oral rinse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Jun;123(6):675-679. doi: 10.1016/j.oooo.2017.02.013. Epub 2017 Feb 28
- Yaşar S, Yaşar B, Abut E, Aşiran Serdar Z. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 12: 14-18.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, Yazici B, Somani S, Müftüoğlu A. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 322(5): 281-285.

- Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *Journal of Oral Science*. 2000; 42(1): 5-9.
- Zain RB, Razak IA. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1989; 17(3): 148-149.
- Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM, Arbabi-Kalati F. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci*. 2009; 24: 515-520.
- Zand N, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fatemi SM, Shirkavand A. Promoting wound healing in minor recurrent aphthous stomatitis by non-thermal, non-ablative CO2 laser therapy: a pilot study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012; 30(12): 719-723.
- Zhou P, Mao Q, Hua H, Liu X, Yan Z. Efficacy and safety of Chinese patent medicines in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2017 Jan;148(1):17-25. doi: 10.1016/j.adaj.2016.08.025.
- Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998; 134 (8): 1010-1016.

### 6.3. Abkürzungsverzeichnis

ACE-I/D	Angiotensin converting enzyme insertion/deletion gene
AECA	Anti-endothelial cell autoantibodies
AMN	Amnion associated transmembrane proteine-encoding gene
aU	aphthous ulceration
CAPS	Cryopyrin-assziiertes periodisches Syndrom
CMV	Cytomegalie-Virus
CUBN	Cubilin-encoding gene
EBV	Epstein-Barr-Virus
FMF	Familial mediterranean fever Familiäres Mittelmeerfieber
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom, Hyperimmunoglobulinämie D mit periodischem Fieber
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human leukocyte antigen
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HSV-1	Herpes-Simplex-Virus 1
IF $\alpha$	Interferon alpha
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
LL	Leitlinie
J	Jahr
LLLT	Low-level laser therapy
M	Monat
MAGIC	Major aphthae, generalized inflamed cartilage/mouth and genital ulcers, inflamed cartilage
MAS	Major aphthous stomatitis

NR	Nichtraucher
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drugs; nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente
M	Morbus
P	Prävalenz
PAD	Primäre Antikörper-Defizienz (Störung des Immunsystems mit verringerter Konzentration an sekretorischen und protektiven Immunglobulinen)
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PAPA	Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangraenosum, acne
PFAPA	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis
PP	Punktprävalenz
R	Raucher
RAS	Recurrent aphthous stomatitis
miRAS	minor RAS
RAU	Recurrent aphthous ulcerations
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROU	Recurrent oral ulcerations
Std	Stunden
STI	Sexually transmitted infection
T	Tage
TAZ	Tafazzin codiert durch TAZ-Gen; exprimiert in Herz- und Skelettmuskulatur, beteiligt im Cardiolipin-Metabolismus
TH	Wechsel der Therapeutika in Studien mit cross-over Design
TPHA	Treponema pallidum hemagglutination assay
TRAPS	Tumor Nekrose Faktor Rezeptor-Assoziiertes periodisches Syndrom
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VNTR	Variable number of tandem repeat
vs	versus

W	Wochen
---	--------

#### 6.4. Tabellenverzeichnis zum Leitlinienreport

Tabelle	Inhalt	Seite
R 1	Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der aufgefundenen Publikationen	4
R 2	Aphthen in Abhängigkeit vom Alter	5
R 3	Aphthen und geographische Unterschiede	7
R 4	Aphthen bei Rauchern	9
R 5	Aphthen bei HIV-seropositiven Individuen	10
R 6	Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen, Limitierungen der Literatursuche sowie Anzahl der jeweils aufgefundenen Publikationen	12
R 7	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen bzw. sogenannten Fiebersyndromen oder mit einem vermuteten Zusammenhang mit autoinflammatorischen Syndromen	14
R 8	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit gastrointestinalen und mukokutanen Syndromen (vgl. Altenburg et al. 2012)	16
R 9	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit vermutlicher immunpathologischer Ätiologie	18
R 10	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen (vgl. Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)	18
R 11	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (vgl. auch Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)	19
R 12	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren: Medikamente, vermutete Zusammenhänge mit Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen	20
R 13	Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Infektionen	22
R 14	Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit genetischem Hintergrund	24
R 15	Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren	26

R 16	Die häufigsten Krankheitsbilder, die mit ulzerierenden Mundschleimhautveränderungen einhergehen können und aufgrund ähnlicher Morphologie die Differenzialdiagnose der Aphthosis erschweren können	27
R 17a	Suchbegriffe bzw. -kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der Publikationen (Therapieoptionen exklusive Laser-Anwendung)	29
R 17b	Suchbegriffe bzw. -kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der Publikationen zu Therapieoptionen unter Laser-Anwendung	30
R 18	Therapie mit dem hauptsächlichen Ziel der Schmerzlinderung (T Tage, W Wochen, M Monate, J Jahre)	32
R 19	topische Therapie zur Reduktion der Dauer der Erkrankung und/oder Aphthengrösse	33
R 20	systemische Therapie zur Reduktion der Dauer der Erkrankung und/oder Aphthengröße	35
R 21	systemische Therapie zur Reduktion der Häufigkeit des Auftretens und/oder der Anzahl der Aphthen	36
R 22	Laser-Therapie	38
R 23	Laser-Parameter, Schmerzreduktion und Dauer der Wundheilung nach Laser-Anwendung im Vergleich zu topischer Medikation, Placebo-Gabe oder keiner Therapie	40
R 24	Weitere Therapieoptionen	42
RA 1	Erklärung über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung	49
RA 2	Verwendete Abkürzungen	70

<b>Version:</b>	2.0
<b>Erstveröffentlichung:</b>	November 2016
<b>Überarbeitung von:</b>	April 2023
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	April 2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**