



S2k-Leitlinie (Langfassung)

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)
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)

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

Dr. Pia Haßkamp (DGHNO-KHC)

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 Erstellung: 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) oder der AWMF (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	Herausgeber	1
1.1	Federführende Fachgesellschaft	1
1.2	Kontakt	1
1.3	Zitierweise	1
1.4	Redaktioneller Hinweis.....	1
2	Informationen zu dieser Leitlinie	2
2.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	2
2.1.1	Redaktion und Koordination	2
2.1.2	Autoren.....	2
2.1.3	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	2
2.1.4	Beteiligte Experten ohne Mandat	3
2.1.5	Patientenbeteiligung	4
2.1.6	Methodik	4
2.1.7	Weitere Beteiligung.....	4
3	Informationen zur Leitlinie	5
3.1	Priorisierungsgründe	5
3.2	Ziele der Leitlinie	6
3.3	Patientenzielgruppe	6
3.4	Versorgungsbereich.....	7
3.5	Adressaten der Leitlinie.....	7
3.6	Ausnahmen von der Leitlinie.....	7
3.7	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	7
3.8	Verbindungen zu anderen Leitlinien	8
4	Einleitung.....	9
4.1	Definition des Krankheitsbildes.....	9
5	Epidemiologie.....	9
6	Morphologie.....	9
6.1	Pathomorphologie.....	11
7	Wege zur Diagnose.....	12
8	Differenzialdiagnosen.....	12
9	Präsenz von aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren	15
10	Therapeutische Strategien	16

Anhang	24
Literatur	32
Verzeichnis der Übersichten	38
11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	39

1 Herausgeber

1.1 Federführende Fachgesellschaft



Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)



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



Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

1.2 Kontakt

Prof. Dr. Jochen Jackowski (federführender Autor und Leitlinienkoordination) Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Universität Witten/Herdecke, Alfred-Herrhausen-Straße 45, 58455 Witten.

PD Dr. Frank Peter Strietzel (federführender Autor) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie, Assmannshauer Str. 4-6, 14197 Berlin.

1.3 Zitierweise

AKOPOM, DGMKG, DGZMK: „Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut“, Langfassung 2.0, 2021, AWMF-Registriernummer: 007-101, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-101.html>, (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.4 Redaktioneller Hinweis

Ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und weiterer Sprachformen verzichtet. Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung der jeweils anderen Geschlechter. Sämtliche Personenbezeichnungen in diesem Dokument sind als geschlechtsneutral zu verstehen.

2 Informationen zu dieser Leitlinie

2.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1.1 Redaktion und Koordination

Prof. Dr. Jochen Jackowski (AKOPOM/DGZMK)

2.1.2 Autoren

Federführende Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Jochen Jackowski (AKOPOM/DGZMK; Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke)

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

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

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

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/Überarbeitung)

PD Dr. Tilmann Kallinich (DGKJ; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik, Charité Centrum 17, Interdisziplinäres Sozialpädiatrisches Zentrum, Sektion Rheumatologie mit Bereich Rheumatologie, Berlin)

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

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

Prof. Dr. Andrea Maria Schmidt-Westhausen (AGOKi; 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)

2.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe

Fachgesellschaft/ Organisation	Abkürzung	Mandatsträger
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	AKOPOM/DGZMK	Prof. Dr. Jochen Jackowski
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen	BDO	PD Dr. Frank Peter Strietzel
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	DDG	Dr. Andreas Altenburg
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V.	BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V.	Sofia Beisel
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	DGHNO-KHC	Dr. Pia Haßkamp
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Rugzan Jameel Hussein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	DGKJ	PD Dr. Tilmann Kallinich
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	DGIM	Prof. Dr. Ina Kötter
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Prof. Dr. Andrea-Maria Schmidt-Westhausen
Deutsche Gesellschaft für Pathologie Bundesverband Deutscher Pathologen	DGP/BDP	Prof. Dr. Wilko Weichert

2.1.4 Beteiligte Experten ohne Mandat

Tabelle 2: Bei der Leitlinienerstellung beteiligte Experten ohne Mandat

Fachgesellschaft/ Organisation	Abkürzung	Experte
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	PD Dr. Marcel Hanisch
Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit,	Lehrstuhl für Pharmakologie	Prof. Dr. Hagen S. Bachmann

	und Toxikologie	
--	--------------------	--

2.1.5 Patientenbeteiligung

Die Perspektive der Patienten wurde durch Frau Sofia Beisel als Vertreterin der BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e.V. einbezogen.

2.1.6 Methodik

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

2.1.7 Weitere Beteiligung

- keine

3 Informationen zur Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie wurde nach den Regularien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) entwickelt und aktualisiert. Als S2k-Leitlinie wurden die Inhalte – aufbauend auf systematischen Literaturrecherchen – in einer interdisziplinär zusammengesetzten, für das Leitlinienthema repräsentativen Expertengruppe formal konsentiert. Details zum methodischen Vorgehen können dem Leitlinienreport entnommen werden.

3.1 Priorisierungsgründe

Die Notwendigkeit zur Entwicklung und Aktualisierung der Leitlinie **Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut** ergibt sich aus folgenden Gründen:

a) Prävalenz

Rezidivierende Aphthen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Mund- und Rachenschleimhaut, beginnen meist im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt und werden bei Frauen häufiger als bei Männern (1), seltener bei alten Menschen diagnostiziert (2). In den USA führte eine Prävalenzstudie im Altersbereich von fünf bis 17 Jahren zu dem Ergebnis, dass Mundaphthen die häufigste Läsion der Mundschleimhaut bei Kindern und Jugendlichen repräsentieren (3). Eine familiäre Häufung rezidivierender Aphthen wird bei 30 bis 40% der Patienten beobachtet (4). Die Ätiologie oropharyngealer Aphthen ist – auch nach Auswertung der Literatur – nach wie vor weitestgehend unklar. Offenbar besteht ein multifaktorieller ätiologischer Hintergrund. Eine genetische Prädisposition, bakterielle und virale Infektionen, Nahrungsmittelallergien und Mangel an Spurenelementen, systemische Erkrankungen, hormonale Dysbalancen, mechanisches Trauma und auch Stress scheinen dabei eine Rolle zu spielen (5,6,7). Insofern besteht auch aktuell weiterer Forschungsbedarf.

b) Rechtzeitige Erkennung präkanzeröser Vorläuferläsionen zur Prävention der Entstehung eines oropharyngealen Karzinoms bzw. zur Sicherung der Diagnose im Frühstadium

Eine Therapieverzögerung von mehr als vier Wochen führt bei oropharyngealen Karzinomen zu einer signifikant schlechteren Überlebensrate (8,9) und zur Notwendigkeit multimodaler und aggressiverer Therapiestrategien.

c) Identifikation möglicher Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnosen der Aphthen sind Malignome und deren Vorstufen, andere Stomatopathien, reaktive Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut, gastrointestinale Syndrome, mukokutane Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bullöse und lichenoiden Dermatosen und Infektionskrankheiten.

d) Diagnostische und therapeutische Unsicherheit der Behandler

Diagnostische und therapeutische Unsicherheiten können aus der unklaren Ätiologie oraler und pharyngealer Aphthen sowie aphthoider Läsionen, dem Auftreten mit unterschiedlich beeinträchtigenden Häufigkeiten und Erscheinungsbildern, möglichen im Zusammenhang bestehenden systemischen Erkrankungen und den sich daraus ergebenden verschiedenen differenzialdiagnostischen Abwägungen entstehen.

Die Dauer einer Erkrankung mit rezidivierenden Aphthen kann sich über wenige Monate bis über 40 Jahre erstrecken. Schmerzlinderung, Verkürzung der Präsenzdauer der Aphthen, Verlängerung der symptomfreien Intervalle und im besten Fall die Verhinderung neuer Aphthen sind die Therapie- und Prophylaxevorgaben.

3.2 Ziele der Leitlinie

Die Ziele dieser Leitlinie sind

- die klinische Differenzierung zwischen Aphthe und aphthoider 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. Lokalthherapie 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.

3.3 Patientenzielgruppe

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

3.4 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 Histozytosen) auftreten können.

3.5 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

3.6 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“ [AWMF-Register-Nr. 007-092 (10)]. 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 [AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foiaceus und des bullösen Pemphigoid (013-071) (11,12,13)].

3.7 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport

3.8 Verbindungen zu anderen Leitlinien

S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ [AWMF-Register-Nr. 007-092 (10)]

S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoid [AWMF-Register-Nr. 013-071 (11)]

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids [AWMF-Register-Nr. 013-102 (89)]

4 Einleitung

4.1 Definition des Krankheitsbildes

Schmerzhafte orale und/oder pharyngeale Ulzerationen, die charakteristischerweise in einem Zeitintervall von Wochen bis Monaten und Jahren rezidivieren (14).

Dt. Synonyma: habituelle Aphthen, chronisch rezidivierende Aphthen, rezidivierende benigne Aphthosis (RBA); Engl. Synonyma: recurrent aphthous ulceration (RAU), recurrent oral ulceration (ROU), canker sore, aphthous ulcerations, recurrent aphthous stomatitis (RAS), Aphtha (Etym.: vom altgriechischen Verb apto „Feuer machen“, französisch: aphtose buccale récidivante).

5 Epidemiologie

Die Prävalenz von rezidivierenden Aphthen wird zwischen 1% und 78% angegeben, je nachdem, welche Bevölkerungsgruppe untersucht wurde (7). Eine Übersicht über epidemiologische Daten zum Vorkommen von Aphthen in Abhängigkeit vom Alter, der geographischen Region, dem Rauchen und dem HIV-Serostatus sind im Leitlinienreport tabellarisch aufgeführt (**Tabellen R2-R5**).

6 Morphologie

Das klinische Bild von Aphthen variiert erheblich: Rezidive können innerhalb von Intervallen von mehreren Jahren auftreten, manche Patienten leiden mehrmals im Jahr unter Aphthen.

Man unterscheidet drei klinische Varianten (**Übersicht 1**):

1. Die häufigste Form sind Minoraphthen (Mikulicz-Aphthen) mit ein bis vier Aphthen, die gleichzeitig, jedoch selten am harten Gaumen und an der Gingiva auftreten. Diese Aphthen persistieren über einen Zeitraum von einer Woche und heilen bis zum Ende der darauffolgenden Woche ab. Die Ulzera sind flach, schmerzhaft und heilen ohne Narbenbildung.
2. Die zweite und weniger häufige Form sind Majoraphthen (Sutton Aphthen, Periadenitis mucosae necrotica recurrens), von denen zumeist höchstens zwei gleichzeitig auftreten. Sie können in der gesamten Mundhöhle, am Arcus palatoglossus oder an der Zunge entstehen. Die Läsionen zeichnen sich durch eine Induration, Ulzeration und Gewebsdestruktion aus. Der Heilungsprozess dauert mehrere Wochen und verläuft unter Narbenbildung.
3. Die dritte Form sind herpetiforme Aphthen (Stomatitis herpetiformis), die sich durch eine große Anzahl von kleinen flachen Ulzerationen auszeichnet. Die Ulzera entstehen überall auf der oropharyngealen Mukosa, einschließlich Gaumen, Zunge und Gingiva. Es können 50 bis über 100 dieser Läsionen gleichzeitig auftreten. Gruppen von Ulzera können konfluieren und unregelmäßige Ränder formen. Auf diese Weise ähneln sie echten Herpesläsionen, doch sind

herpetiforme Aphthen nicht Herpes-Simplex-Virus-induziert, und im Gegensatz zu echten Herpesinfektionen rezidivfreudig (14).

Übersicht 1: Die klinisch-morphologischen Erscheinungsformen der rekurrierenden Aphthen (15)

1. Typus minor (Mikulicz):

- oberflächlich
- Mundhöhle, meist nichtkeratinisierte Mukosa
- eine bis vier Aphthen gleichzeitig
- meist 2-5 mm, < 10 mm Durchmesser
- sieben bis zehn Tage Präsenz
- drei bis fünf Tage schmerzhaft
- narbenfreie Abheilung
- drei bis sechs Mal/Jahr
- ca. 85% aller rekurrierenden Aphthen
- 10-15% der Bevölkerung

2. Typus maior (Sutton):

- tiefere Lage (Penetration bis in Speicheldrüsen/Muskelschichten)
- Mundhöhle, Oropharynx, selten Genitalschleimhaut (Vulva)
- Induration, Ulzeration, Gewebsdestruktion
- ≥ 10 mm, bis 30 mm
- zwei bis vier Wochen Präsenz
- sehr schmerzhaft, Lymphadenopathie
- mundgesundheitsbezogene Lebensqualität sehr eingeschränkt
- narbige Abheilung
- aufeinanderfolgend oder kontinuierlich
- ca. 10% aller rekurrierenden Aphthen

3. Typus herpetiformis (Cooke):

- multipel (50, bis über 100)
- gesamte oropharyngeale Mukosa (u. a. Gaumen, Gingiva)
- oft nur stecknadelkopfgroß, 1-2 mm
- herpetiforme Anordnung
- kein Bläschenstadium
- sieben bis zehn Tage Präsenz
- drei bis fünf Tage schmerzhaft
- geringe Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes
- episodisch
- ca. 5% aller rekurrierenden Aphthen

Die Phasen des Verlaufs oraler Aphthen sind gekennzeichnet durch:

- **Prodromalstadium:** Kribbeln, Spannungsgefühl, Brennen, Rauigkeit → 24 Stunden
- **präulzeröse Phase:** inflammatorisches Erythem/indurierte Papel → ein bis drei Tage

- **ulzeratives Stadium:** fibrinbelegte Ulzeration mit aufgeworfenem Rand → ein bis 16 Tage
- **Abheilungsphase:** → vier bis 30 Tage

Die diagnostische Unterscheidung zwischen „echter“ aphthoide Läsion und anderen aphthoiden Läsionen erfolgt nach den in der **Übersicht 2** aufgeführten Kriterien.

Übersicht 2: Morphologie und klinische Symptome sowie Begleitsymptome der Aphthe und anderer aphthoide Läsionen [in Anlehnung an (16)]

Aphthe	andere aphthoide Läsionen
Meist oberflächliche entzündliche Erosion / Ulzeration mit Fibrinbelag (Mikulicz), selten tieferreichende Ulcera (Sutton)	exkavierter Gewebsdefekt, in der Regel echtes Ulcus, heterogene Ursachen
rasche Entstehung	Entstehung unterschiedlich rasch
plan oder gering erhabener Randwall	Form und Tiefe sehr variabel
geröteter Hof in Umgebung	variable Ulkusränder
Dolenz: spontan und taktil	Dolenz: variabel
lokale Blutungsneigung gering	lokale Blutungsneigung erhöht
Foetor ex ore negativ (außer Behçet-Syndrom)	Foetor ex ore häufig
regionale Lymphknoten meist ohne pathologischen Befund, mitunter druckdolente und leicht vergrößerte regionale Lymphknoten	Lymphknoten häufig vergrößert und druckdolent (je nach Ursache)
sehr hohe Rezidivneigung	Rezidive abhängig von Ursache

6.1 Pathomorphologie

Der Begriff Aphthe bzw. aphthoide Läsion beschreibt zunächst lediglich eine makroskopisch sichtbare Schädigung der Schleimhaut des Mundbereiches. Histologisch lassen sich derartige Läsionen unterteilen in (oberflächliche) Erosionen und (tiefe) Ulzerationen.

Der Begriff Erosion beschreibt eine Destruktion der plattenepithelialen Bedeckung der Mundschleimhaut, ohne dass die Läsion die angrenzende Submukosa erreicht, diese bleibt intakt. Erosionen können von sehr superfizieller Schädigung nur weniger plattenepithelialer Zellagen bis zu tiefgreifenderen, fast die gesamte Breite des Epithels einnehmenden Veränderungen reichen. Angelagert an das geschädigte Epithel ist oberflächlich häufig Fibrin, ein (in der Regel) moderates inflammatorisches Infiltrat findet sich in der Nachbarschaft der Läsion.

Der Erosion gegenübergestellt ist die Ulzeration, der Begriff der Ulzeration beschreibt eine vollständige Destruktion des Oberflächenepithels unter Erfassen der Submucosa und ggf. tieferer

Weichgewebsschichten sowie angrenzender Strukturen. Das klassische Ulcus zeigt im Bereich des vollständigen Epithelverlustes einen geschichteten Aufbau aus oberflächlichem Fibrinbelag, angrenzend Granulationsgewebe mit begleitender Inflammation und (inkonstant) tiefer Fibrose. Bei sehr frischen Ulzerationen fehlt die granulationsgewebige Reaktion am Ulcusgrund ebenso wie die Fibrose. Der Rand einer Ulzeration ist typischerweise labienartig aufgeworfen, hier finden sich auch (reaktive) Epitheltypen.

Während bei der klassischen Aphthe keine weiteren charakterisierenden histologischen Veränderungen vorliegen, finden sich bei einer Reihe von aphthoiden Läsionen mit definierter Ätiologie zusätzliche typische histologische Alterationen, wie vaskulitische Veränderungen (z. B. Behçet-Syndrom) oder Fremdmaterial (mechanisch bedingte aphthoide Läsionen) sowie ggf. Erreger bzw. erregerbedingte zytopathische Veränderungen (bei Infektionen).

Histologisch abzugrenzen sind bei makroskopischer Unsicherheit das Vorliegen neoplastischer Läsionen der Mundschleimhaut im Sinne einer squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN) als Präkanzerose und das (frühe) manifeste Plattenepithelkarzinom mit seiner typischen Histologie. Beide Läsionen stellen keine Aphthen/aphthoiden Läsionen im engeren Sinne dar, imitieren diese aber nicht selten makroskopisch.

7 Wege zur Diagnose

Die Diagnose beruht auf der Anamnese, der klinischen Symptomatik und dem Krankheitsverlauf, ebenso sind Alter und Lebensgewohnheiten des Patienten zu berücksichtigen. Sie wird in erster Linie nach den dargestellten morphologischen Kriterien gestellt. Die Differenzierung zwischen Aphthen bzw. heterogenen ähnlichen (aphthoiden) Läsionen ist häufig schwierig. Bei großen, anhaltenden Läsionen ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich, um weitere mögliche Ursachen zu erkennen.

Zugrundeliegende Erkrankungen oder eine bestehende neoplastische Vorläuferläsion bzw. ein manifestes Malignom müssen insbesondere im Erwachsenenalter differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden (**Übersicht 3**, siehe [Anhang](#)).

8 Differenzialdiagnosen

Erkrankungen, die das klinische Bild von Aphthen nachahmen können, müssen von den nosologisch eindeutig definierten Aphthen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Ein Verfahrensablauf zur Diagnosestellung und zu differenzialdiagnostischen Überlegungen ist in der **Übersicht 3** (siehe [Anhang](#)) dargestellt.

Tabelle 1 im [Anhang](#) zeigt eine Übersicht über Symptome bei Differenzialdiagnosen zu aphthoiden Läsionen.

Übersicht 4: Diagnostische Kriterien des Behçet-Syndroms der „International Study Group for Behçet’s Disease“ für das Erwachsenenalter [1990 (18)]

<p>obligat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezidivierende orale Aphthen (≥ 3 Mal/Jahr) <p style="text-align: center;">+</p> <p>Zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende genitale Aphthe • Iritis, Uveitis, retinale Vaskulitis • Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln, aphthoide Läsionen der Haut) • Positiver Pathergietest nach Nadelstich oder intradermale Injektion von physiologischer NaCl-Lösung (Latenz: 24-48 Std.)

Übersicht 5: Diagnostische Kriterien des Behçet-Syndroms nach The International Criteria of Behçet's Disease für das Erwachsenenalter [2014 (19)]

Symptome	Punkte
Rezidivierende orale Aphthen/aphthoide Läsionen	2
Hautmanifestationen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln, aphthöse Ulzerationen der Haut)	1
Rezidivierende genitale Aphthen	2
Augenbeteiligung	2
ZNS-Beteiligung	1
Gefäßbeteiligung	1
Positiver Pathergietest (optional)	1
Diagnose: Behçet-Syndrom	4 oder mehr Punkte

Konsensbasierte Empfehlungen zur Diagnostik 1 (modifiziert 2022)	
→ Eine umfassende Anamneseerhebung und klinische Untersuchung mit intraoralen sowie extraoralen Untersuchungen (Inspektion und Palpation) sind Grundlage der Diagnostik oraler Aphthen oder aphthoider Läsionen.	Starker Konsens

<p>→ Bei differenzialdiagnostischen Abwägungen sollten etwaige Malabsorptions- oder Mangelzustände, Arzneimittelunverträglichkeiten oder systemische Erkrankungen berücksichtigt werden.</p> <p>→ Beim Verdacht auf eine hämatologische oder immunologische Erkrankung als Hintergrund einer aphthoiden Läsionen sollte eine weiterführende spezialisierte Diagnostik erfolgen.</p> <p>→ Lokal begrenzt auftretende aphthoide Läsionen sollten anamnestisch und klinisch zunächst im Hinblick auf mögliche mechanische Ursachen [z. B. durch Prothesendruckstellen oder Halteelemente von Prothesen, mechanische Irritationen durch Restaurationen, persistierende Fadenreste nach operativen Eingriffen im Mund- oder Rachenbereich oder nach zahnärztlichen Behandlungen (z. B. Irritationen durch Watterollen o. ä.)], chemische oder thermische Irritationen oder lokale Einwirkungen von Medikamenten abgeklärt werden.</p>	
<p>Expertenkonsens: 10/0/0/10 (ja, nein, Enthaltung, Anzahl der Stimmen)</p>	

9 Präsenz von aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren

Zahlreiche Erkrankungen gehen mit aphthoiden Läsionen der oropharyngealen Mukosa einher. Dabei wird die Differenzierung hinsichtlich des Typs der oropharyngealen aphthoiden Läsionen (Typen Minor, Major und herpetiform) und der Häufigkeit des Auftretens (rezidivierend bzw. wiederkehrend: rekurrente aphthoide Läsionen oder Stomatitiden oder gelegentlich bzw. einmalig auftretende aphthoide Läsionen) im Zusammenhang mit den einzelnen Erkrankungen sehr unterschiedlich beschrieben. Die mitunter ähnliche Morphologie erschwert die Differenzialdiagnose zusätzlich.

Wichtige differenzialdiagnostische Hinweise ergeben sich aus der Anamnese, dem Alter, dem Allgemeinzustand des Patienten, dem internistischen Untersuchungsbefund sowie einer umfassenden Befragung über den Beginn bzw. die Dauer des Auftretens und die Art der – neben den durch die oralen und/oder pharyngealen aphthoiden Läsionen hervorgerufenen – bestehenden Beschwerden. Insbesondere können sich hieraus Hinweise ergeben, die einer Bahnung der interdisziplinären Zusammenarbeit bei Diagnostik und weiterer spezialisierter Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung dienen. Infektionen viraler (z. B. Coxsackie-Virus A16, HIV, HHV-8, CMV, EBV, HPV, HSV-1) oder bakterieller (z. B. Rickettsien, Lues, Tuberkulose) Genese werden zur Diagnosesicherung mit den aktuellen Screening-Methoden durch die beteiligten fachärztlichen Disziplinen bestätigt bzw. ausgeschlossen.

Einzelne Erkrankungen und prädisponierende Faktoren, in deren Zusammenhang aphthoide Läsionen der Mundschleimhaut beschrieben wurden, sind im Folgenden mit Beispielen benannt. Sie werden im Leitlinienreport tabellarisch (**siehe Tabellen R7-R15**) aufgeführt.

Aphthoide Läsionen der oropharyngealen Mukosa können im Zusammenhang auftreten mit:

- autoinflammatorischen Erkrankungen (z. B. HIDS, PFAPA) sowie intermediären Erkrankungen mit autoinflammatorischen und autoimmunologischen Aspekten (z. B. Behçet-Syndrom)
- chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit extraintestinalen Symptomen (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)
- vermutlicher immunpathologischer Ätiologie (z. B. Graft-versus-Host disease, Immundefekte einschließlich Neutropenien)
- hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen (z. B. Agranulozytose, Non-Hodgkin-Lymphom, z. B. auch bei Eisen-, Folsäure-, Vitamin B1-, B2-, B6-, B12-Mangel)
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. reaktive Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose)
- Medikamentenanwendungen, vermutlich auch bei bestimmten Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Methotrexat, mTOR- oder Calcineurin-Inhibitoren)
- Infektionskrankheiten (z. B. Infektionen mit Coxsackie-Virus A16, HIV, HHV-8, CMV, EBV, HPV, HSV-1, Rickettsien, Lues, Tuberkulose)
- vermutetem genetischem Hintergrund (z. B. Fanconi-Anämie, Genpolymorphismus IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α)

- weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren [z. B. Pemphigus vulgaris, Schleimhautpemphigoid (siehe hierzu auch S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids [AWMF-Register-Nr. 013-102 (89)]), Erythema exsudativum multiforme, Traumatisierung des oralen und / oder pharyngealen Epithels; [siehe auch S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids, AWMF-Register-Nummer (013-071) (11,12,13)]

Konsensbasierte Empfehlungen zur Diagnostik 2 (modifiziert 2022)	
<p>Nach der S2k-Leitlinie der DGMKG und DGZMK „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ [AWMF-Register-Nr. 007-092 (10)] soll bei einer unklaren Mundschleimhautveränderung, die nach einer Beobachtung oder Therapie über 2 Wochen keine Rückbildungstendenz zeigt und sich nicht eindeutig einer definierten Grundkrankheit oder Ursache zuordnen lässt, eine histologische Abklärung zum Ausschluss eines Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen erfolgen (10,20). In gleicher Weise soll bei Rachenschleimhautveränderungen verfahren werden.</p>	<p>Starker Konsens</p>
<p>Expertenkonsens: 10/0/0/10 (ja, nein, Enthaltung, Anzahl der Stimmen)</p>	

10 Therapeutische Strategien

Die Therapie von Aphthen ist symptomatisch ausgerichtet, weil die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthen bislang weitgehend ungeklärt ist.

Die Behandlung von **chronisch-rezidivierenden oropharyngealen Aphthen** zielt ab auf die Schmerzlinderung, ein Nachlassen der aphthös bedingten funktionellen Einschränkungen, eine Reduzierung der Häufigkeit der Aphthenschübe und eine Abnahme des Schweregrades der Rezidive (**Übersicht 6 und 7**).

Bei **habituellen Aphthen** stellen lokal anzuwendende Präparate wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen die Therapie der Wahl dar. Bei extrem häufiger und die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränkender Rezidivneigung können systemische Behandlungen (z. B. mit Glukokortikoiden) in seltenen Fällen erforderlich werden. Bei länger dauernder topischer Applikation von Kortikosteroiden sollte die Möglichkeit des Auftretens einer Mykose berücksichtigt werden (21).

Bei **komplexen Aphthosen** werden lokale Maßnahmen und systemische Therapien (**Übersicht 7**) angewandt. Therapieresistente, schwere Aphthosen können mit Colchicin (20, 22, 55) oder – bei Nichtansprechen – mit Dapson (23, 24, 25) behandelt werden. Die Rolle von Colchicin bei der Behandlung von rekurrenten oralen aphthoiden Ulzera wird in der Literatur nach wie vor diskutiert

(81). Für die **Akutintervention** kann Prednisolon zeitlich begrenzt zum Einsatz kommen (20, 38). Beim Behçet-Syndrom kann bei nicht ausreichender Wirkung anderer Therapiemaßnahmen Apremilast (26, 27, 82, 83, 84) eingesetzt werden. Falls dieses ebenfalls ineffektiv ist, oder unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW) verursacht, können in **ausgewählten Fällen*** auch Azathioprin (28), Ciclosporin A** (29), Dapson (23, 24, 25), ein TNF- α -Inhibitor** (22, 30) oder Interferon α (76, 80) angewandt werden. Bei zugrundeliegenden autoimmunologischen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen sollte sich die Therapie nach der weiteren Organbeteiligung richten.

Im Zusammenhang mit der Behandlung des Behçet-Syndroms mit Augenbeteiligung kam Ciclosporin A mit einer mittleren Dauer von 44 Wochen zum Einsatz, hierbei wurde auch die Linderung oraler Aphthen beschrieben (29). In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Kontrollierte Studien existieren vorwiegend für das Erwachsenenalter. Die Indikation für Kinder und Jugendliche sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit ist wegen einer unzureichenden Datenlage im Einzelfall gesondert zu überprüfen. Die meisten anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use¹).

¹ **ACHTUNG:** Für die Empfehlung zum Einsatz bei Aphthen und apthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut müssen die „Off-Label-Use“-Kriterien beachtet werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

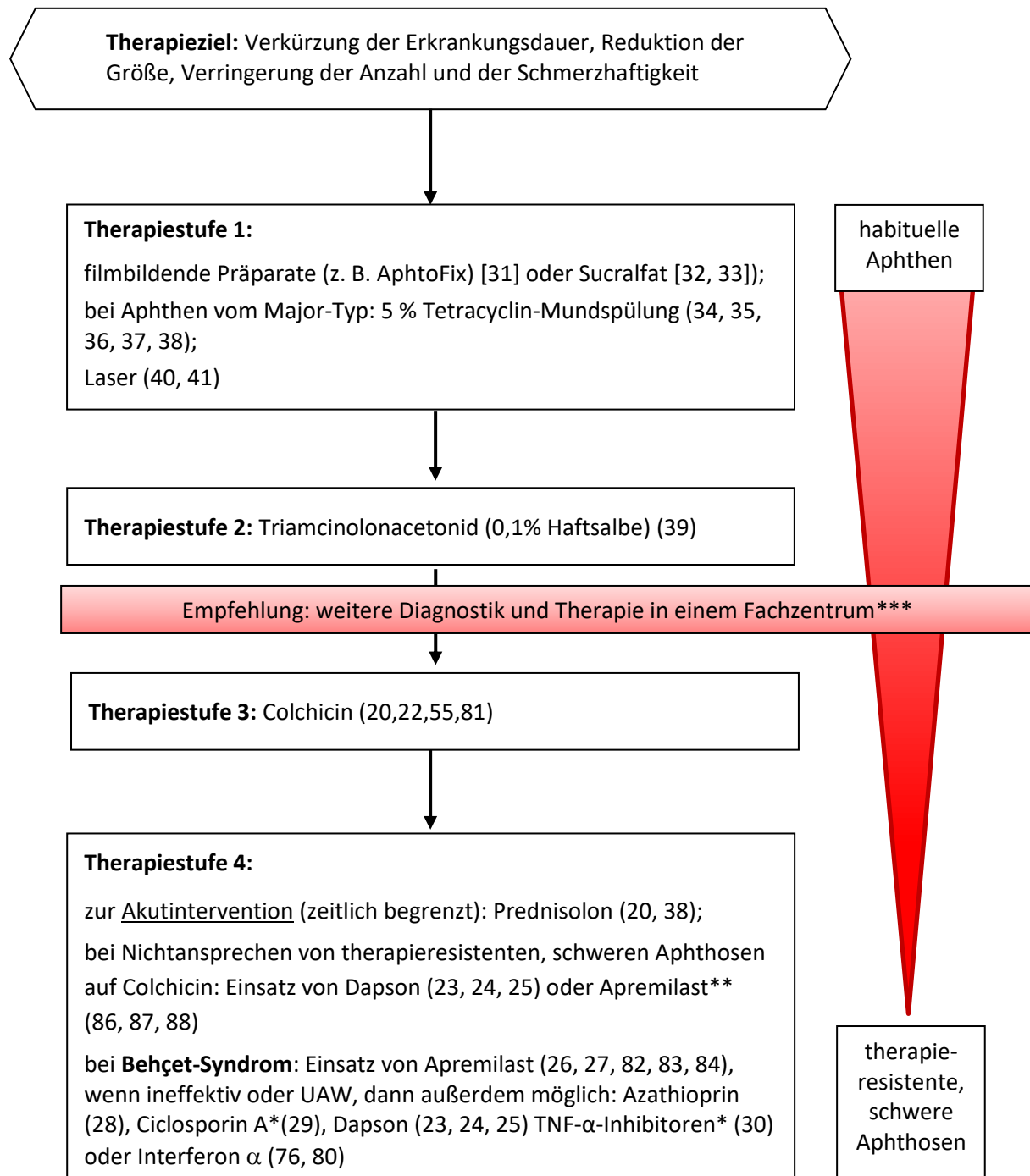
Ein ***ausgewählter Fall** liegt vor, wenn aufgrund des Nichtansprechens auf Colchicin oder alternativ Dapson oder beim Behçet-Syndrom alternativ Apremilast keine Besserung der Symptome erreicht werden kann. Auf Basis der individuell an die Bedingungen und Bedürfnisse des Patienten (wie z. B. unter Berücksichtigung der Arzneimittel-Interaktionen, Profil der Arzneimittelwirkungen und unerwünschten Wirkungen, Verfügbarkeit) angepassten Entscheidungen können dann alternativ weitere Medikamente wie Azathioprin, Ciclosporin A, TNF- α -Inhibitoren oder Interferon α im Rahmen der Behandlung an Fachzentren verordnet werden.

Ein ****„Off-Label-Use“** ist daher nur bei schwerwiegenden Verlaufsformen statthaft, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt. Dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechend muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung erfolgreich verläuft. Darüber hinaus unterliegt die Aufklärung einer zusätzlichen, besonderen Verpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen aufmerksam zu machen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

*****Fachzentrum:** Betreuung durch spezialisierten Zahnarzt, Fachzahnarzt und Facharzt insbesondere für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde sowie z. B. Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin, Innere Medizin und Gastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin oder Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder- und Jugend-Gastroenterologie, Pathologie.

Übersicht 6: Therapieschema für rezidivierende Aphthen im Erwachsenenalter [modifiziert nach (20)]

Dosierungshinweise im [Anhang](#)



/ see footnote on page 17

Eine unmittelbare, bzw. nach wenigen Tagen erfolgende Schmerzreduktion, sowie ein schnellerer Heilungsverlauf bei RAS wird nach Anwendung eines CO₂-, Dioden- oder Nd:YAG-Lasers beobachtet

(40, 41). Die Laser-Anwendung (CO₂-Laser; Nd:YAG Laser; Dioden-Laser) ist eine therapeutische Möglichkeit mit einem geringen Risiko von Nebenwirkungen. Es kommt zu einer Remission der klinischen Symptomatik bei beschleunigter Heilung der apthösen Läsion. Eine Standard-Laser Applikation ist nach gegenwärtigem Forschungsstand nicht identifizierbar. Die vorliegenden Studien sind in ihren Aussagen limitiert, weil die Anzahl der in die Untersuchungen eingeschlossenen Probanden bei der Laseranwendung und in den Kontrollgruppen zum Teil zu gering sind, zwischen den einzelnen Studien ein Vergleich aufgrund der eingesetzten Laser-Typen und der spezifischen Applikationsmodalitäten nicht möglich ist und vor allem keine einheitliche Methodik zur Evaluierung der „Aphthen-Wundheilung“ vorliegt (40).

Weitere Kommentierungen zu Therapieoptionen finden sich im Leitlinienreport.

Bei länger bestehenden Läsionen im Erwachsenenalter ist eine Biopsie obligat, wenn klinisch eine eindeutige Zuordnung zu habituellen Aphthen (Typus minor) nicht möglich ist. Nach der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Register Nr. 007/092) (10) sind Vorläuferläsionen von morphologisch ähnlichen Erkrankungen der Mundhöhle und des Rachens, zu denen auch die rezidivierenden oropharyngealen Aphthen (K12.0, dieser ICD-10-Code gilt nur für rezidivierende orale Aphthen) gehören, abzugrenzen.

Im Kindesalter ist bei länger bestehenden Aphthen nur im Ausnahmefall eine Biopsie indiziert. Hier steht die Abklärung möglicher weiterer Differenzialdiagnosen (siehe **Tabelle A1 im Anhang**) durch einen erfahrenen Pädiater oder Dermatologen im Vordergrund.

Primär empfiehlt sich die topische Applikation von Medikamenten. Dazu zählen grundsätzlich Präparate mit folgender Wirkung:

- adstringierend (Tinctura myrrhae et ratanhia)
- antiseptisch (chlorhexidinhaltige Gele)
- antiinflammatorisch (kortisonhaltige Salben)
- lokalanästhetisch (Lokalanästhetika)
- antibiotisch (Tetracyclin, Minocyclin; ab dem 8. Lebensjahr [42])

Lokalanästhetisch wirksame Medikamente sollten vor der Einnahme von Mahlzeiten verabreicht werden, ansonsten werden Tinkturen, Gele und Salben postprandial aufgelegt und mit einem Tupfer vorübergehend abgedeckt.

- Mit Tinctura myrrhae et ratanhia können gelegentlich auftretende Aphthen behandelt werden.
- Chlorhexidinhaltige Gele oder kortisonhaltige Salben können bei rezidivierendem Verlauf zwei- bis dreimal täglich topisch appliziert werden.

Wiederholte tägliche Mundspülungen mit Tetracyclinlösung können bei Aphthen vom Major-Typ angewandt werden, um Superinfektionen dieser Läsion zu unterdrücken (34-38, 43, 44). Tetracycline zeigen nicht nur antibakterielle Eigenschaften, sondern hemmen auch Matrixmetalloproteinasen, die zum Entzündungsprozess beitragen, indem sie den Abbau von Geweben fördern (45, 46).

Neben den hier aufgezeigten Therapieoptionen hat die Beratung der Patienten eine große Bedeutung, um deren Mitwirkung zu stärken. Insbesondere sollten bei Bestehen von Aphthen oder apthoiden Läsionen bestimmte, die orale oder Rachenschleimhaut reizende Lebensmittel (z. B. zu heiße, scharf

gewürzte oder säurehaltige Speisen oder Getränke) vermieden, andererseits jedoch auf eine ausreichende und ausgewogene Ernährung geachtet werden, um Mangelernährung zu vermeiden. Zudem ist die Mundhygiene nicht zu vernachlässigen und es sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen, in deren Rahmen ggf. bestehende lokale Reizfaktoren durch zahnärztliche Maßnahmen (z. B. Korrektur an Füllungen oder Prothesen) minimiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3 (Modifiziert 2022): Übersicht 7: Therapiestrategien bei aphthoiden Läsionen (farbcodiert wird jeweils zur Klassifikation die Erstlinientherapie dargestellt. Diese schließt jedoch nicht den Einsatz anderer Therapien aus.)

Klassifikation	Genese	Therapie der Grunderkrankung	Topische symptomatische Therapie	Systemische Therapie	Weiterführende Diagnostik
Immunologische Kompromittierung (Tumor, HIV)	Störung der Schleimhautbarriere	Therapie von viralen und mykotischen Überlagerungen	Analgesie, Restitutio, Unterbindung neuer Aphthen: <ul style="list-style-type: none"> • Adstringentien (Tinct. Myrrhae bzw. Ratanhia), • topische Antibiotika (Tetrazykline, Minozyklin), • Antiseptika (Chlorhexidin, Triclosan), • antiinflammatorische Substanzen (topische Kortikosteroide), • Oberflächen-lokalanästhetika (17,20) • filmbildende Präparate: z. B. AphtoFix (31) oder Sucralfat (32, 33) • Irsoglandin Maleat (experimentell: zytoprotektiv) (47-50) • Aloe vera Gel (51, 52) • Lasertherapie (40, 53) 	Risiko-Nutzen-Abwägung bei Tumoren oder HIV! Bei therapieresistenten, schweren Aphthosen: Colchicin (20,22,55,81); bei Nichtansprechen auf Colchicin: Einsatz von Dapson (23,24,25) oder Apremilast** (86,87,88); zur <u>Akutintervention</u> (zeitlich begrenzt): Prednisolon (20,38); bei Behçet-Syndrom bei Nichtansprechen auf andere Therapie Apremilast (26,27,82,83,84), wenn ineffektiv oder UAW außerdem möglich: Azathioprin (28), Ciclosporin A**(29), Dapson (23,24,25), TNF- α -Inhibitoren** (30) oder Interferon α (76,80) **Off-Label-Use (siehe Kap. 10. Therapeutische Strategien, Fußnote 1, S. 16,17)	Persistenz jedweder Läsion >2 Wochen: Inzisionsbiopsie/ Exzisionsbiopsie (10,20) Im Kindesalter nur in Ausnahmefällen
Behçet-Syndrom, MAGIC Syndrom, PFAPA Syndrom, Reaktive Arthritis	autoimmun				
Hämatologische Erkrankungen (Neutropenie, Anämie)	multifaktoriell				
Habituelle Aphthen/ Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)	idiopathisch				
Erkrankungen des GIT (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)	Störung der Schleimhautbarriere				
Malnutrition	Eisen-, Folsäure-, Vitamin B ₁ -, B ₂ -, B ₆ -, B ₁₂ -Mangel	Nutrition			
Gewebetraumatisierung <ul style="list-style-type: none"> • traumatische ulzeröse Läsion • chronisch-traumatische ulzeröse Läsion (morsicatio buccorum) • toxisch-irritative ulzeröse Läsion Medikamentenassoziierte ulzeröse Läsion	chemische, physikalische, biologische, psychosoziale Noxen	Noxe ausschalten Psychotherapie (54)			



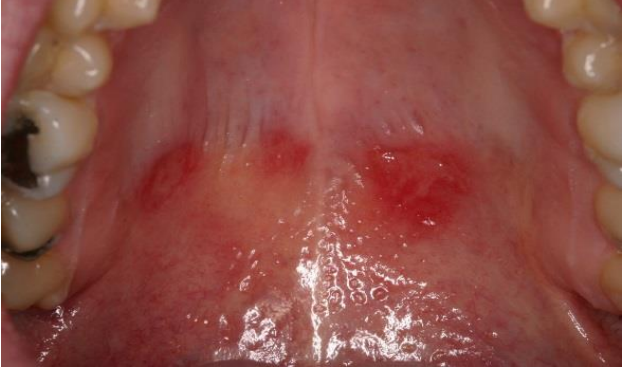
Expertenkonsens: 12/0/0/12 (Ja/Nein/Enthaltung/Anzahl der Stimmen) starker Konsens


Konsensbasierte Empfehlungen zur Therapie 4 (modifiziert 2022)	
<ul style="list-style-type: none"> → Die Therapie ist symptomatisch, da die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthen nicht geklärt ist. → Bei habituellen Aphthen sollten Lokalpräparate als Erstlinientherapie wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen zur Anwendung kommen. Dabei sollen die Patienten über die Anwendung lokal wirksamer Präparate genau instruiert werden, um eine effektive Wirkung der Präparate zu ermöglichen. → Bei schwersten Aphthen sollten lokale Maßnahmen (z.B. Sucralfat) und systemische Therapien (Colchicin, alternativ Dapson, zur Akutintervention – zeitlich begrenzt – Prednisolon) angewendet werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Einleitung einer systemischen (ggf. auch "Off-Label-Use") Therapie von hierin erfahrenen Pädiatern und bei Erwachsenen von hierin erfahrenen Fachärzten bzw. Fachzahnärzten erfolgen. → Schwere Aphthen beim Behçet-Syndrom können bei Nichtansprechen auf andere Therapien mit Apremilast therapiert werden. In ausgewählten Fällen* können auch Azathioprin, Ciclosporin A, Dapson, TNF-α-Inhibitor oder Interferon α eingesetzt werden. Bei zugrundeliegenden autoimmunologischen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen sollte sich die Therapie nach der weiteren Organbeteiligung richten. → In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Für Kinder und Jugendliche sowie für die Schwangerschaft und Stillzeit soll die Indikation kritisch überprüft werden. Die anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use"). → Im Erwachsenenalter soll bei Läsionen, die länger als 14 Tage anhalten, eine Biopsie durchgeführt werden. 	<p>Starker Konsens</p>
<p>Expertenkonsens: 12/0/0/12 (Ja/Nein/Enthaltung/Anzahl der Stimmen)</p>	

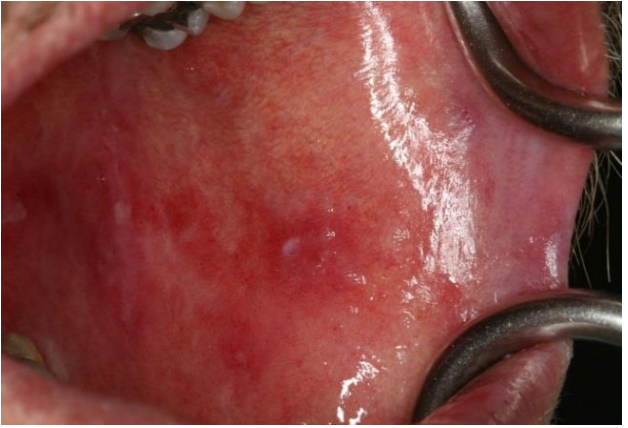



*Siehe Fußnote S. 17



Anhang



Tabelle A1: Symptomatik bei Differenzialdiagnosen zu aphthoiden Läsionen

Erkrankung	Beschreibung	Abbildung
<p>Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)</p>	<p>Befall der äußeren Cutis mit Schwerpunkt auf den Extremitäten, hämorrhagische Krusten im Bereich der Lippen (56, 57)</p>	
<p>Pemphigus vulgaris</p>	<p>Autoimmunerkrankung, initiale Bläschenbildung, rasches Zerplatzen der Bläschen führt zu blutenden, schmerzhaften Ulzerationen, später schlaaffe Blasenbildung mit Auftreten des Nikolski-Phänomens (Erzeugung von Blasen auf scheinbar gesunder Mucosa durch seitlichen Druck, bzw. Verschieblichkeit bestehender Blasen) (58)</p>	
<p>Hand-, Fuß-, Mundkrankheit</p>	<p>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 (59)</p>	

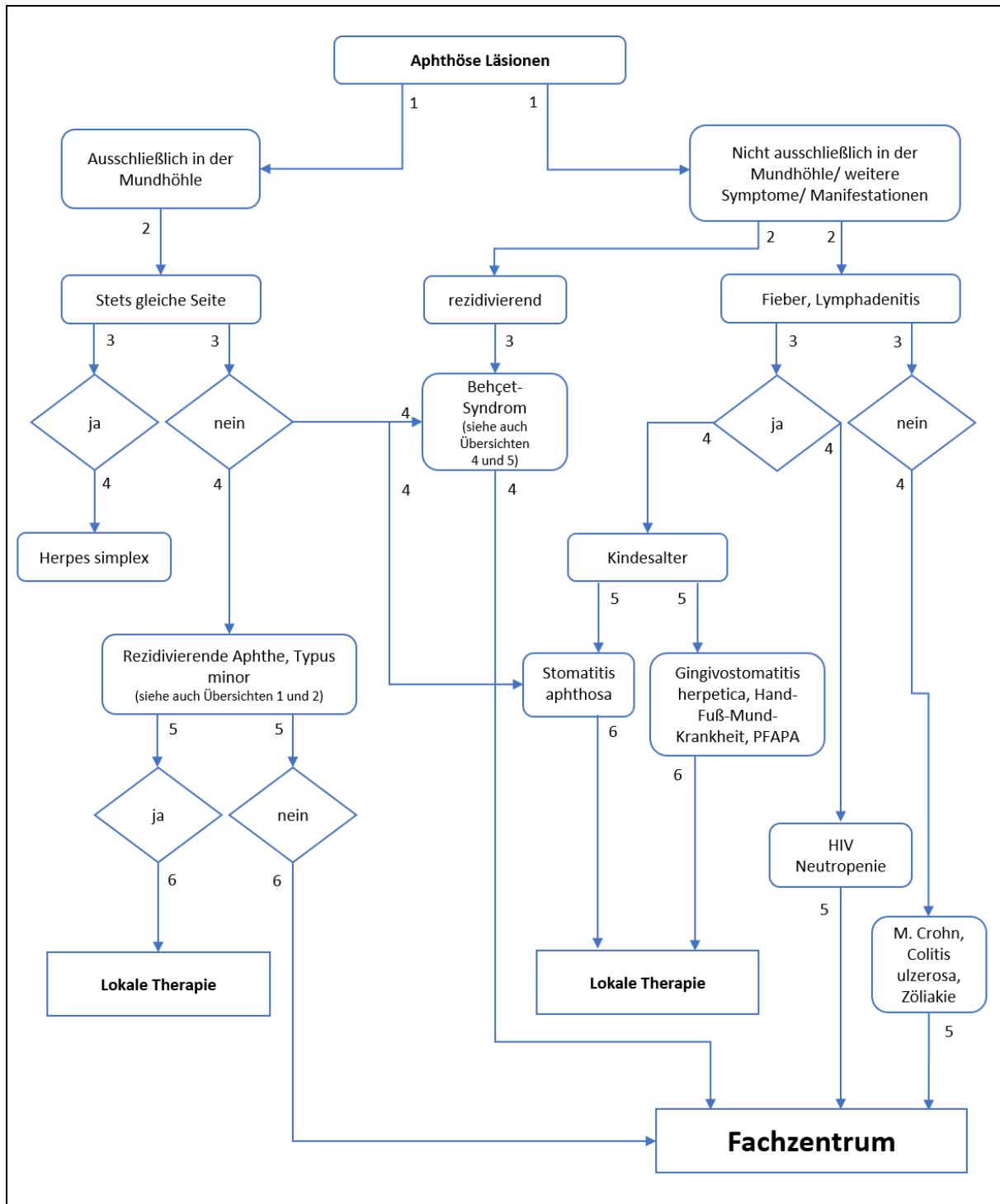
		
<p>Herpes-simplex-Virusinfektionen (Mundfäule, Gingivostomatitis herpetica, Herpes zoster palati)</p>	<p>Infektionskrankheit (HSV-1), beginnend mit hohem Fieber, anschließende schmerzlose Schleimhautschwellung, dann Bläschenbildung und schmerzhafte Schleimhautentzündung (60)</p> <p>Effloreszenzen am Gaumen: kleine Bläschen, später Krustenbildung, einseitig im Innervationsgebiet des N. palatinus major auftretend, initiales Jucken (meist vor dem Auftreten von Effloreszenzen), dann (mitunter starke) Schmerzen vor, während und nach Abheilung der Effloreszenzen. Gelegentlich von Allgemeinsymptomen (Unwohlsein, Fieber) begleitet (91)</p>	

<p>HIV-Infektion</p>	<p>Infektionskrankheit (HI-Viren), Ulzerationen oftmals in Verbindung mit intraoralen Infektionen (Candidiasis, Haarzelleukoplakie) und Neoplasien (Kaposi Sarkom, Lymphome) (61, 62)</p>	
<p>Reaktive Arthritis</p>	<p>Autoimmunerkrankung bedingt durch Infektionen mit Chlamydien, typische Trias: Arthritis, Konjunktivitis, Urethritis, orale Ulzerationen, diese oft schmerzlos, palatinale Erosionen, Glossitis, Lingua geographica (63)</p>	
<p>Behçet-Syndrom</p>	<p>Intermediäre Erkrankung mit autoimmunologischen und autoinflammatorischen Aspekten, orale und genitale, schmerzhafteste Ulzerationen, Erythema nodosum-ähnliche Läsionen, sterile Papulopusteln, Ulzerationen der Mundschleimhaut mit Minor Form (<10mm) und Major Form (>10mm), Uveitis, Arthritis und Arthralgien, retinale und kutane Vaskulitiden, venöse Thrombosen, neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Hemiparese), gastrointestinale Ulzerationen (64-66)</p>	
<p>Glossitis rhombica mediana</p>	<p>Zungenoberflächenveränderung: scharf begrenzt, oval bis rautenförmig, zentral gelegen, rötlich bis rot, eingesunkene oder erhabene Oberfläche, Papillen fehlen. Lokalisation: mittleres Drittel der Zunge. Allgemeinsymptome: ohne Schmerzen (92)</p>	

<p>PFAPA-Syndrom</p>	<p>Autoinflammatorische Erkrankung unbekannter Ätiologie des Kindesalters, Symptome: Periodisches Fieber, apthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis, (67)</p>	
<p>Sweet Syndrom, akute neutrophile Dermatose</p>	<p>Leukozytose, Arthralgien, Fieber, schmerzhafte Hautläsionen (Papeln, Knoten, Plaque), orale Ulzerationen insbesondere bei medikamenteninduzierter Form (68, 69)</p>	
<p>Tuberkulose</p>	<p>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 (70)</p>	
<p>Zyklische Neutropenie</p>	<p>Fieberschübe mit begleitender Granulozytopenie, 21 Tage wiederkehrend, erhöhte Infektionsneigung (71)</p>	
<p>Plattenepithelkarzinom</p>	<p>Typischerweise nicht schmerzhafte Ulzeration der Mundschleimhaut mit Größenprogredienz, Induration des umgebenden Gewebes (8,10)</p>	
<p>Primäre, sekundäre und tertiäre (Glossitis Gummosa) Syphilis</p>	<p>Infektionskrankheit (Treponema pallidum) STI, am Ort der Invasion im Primärstadium Ausbildung eines harten Geschwürs (Ulcus durum), TPHA-Test als Screening-Test (72)</p> <p>Bei der Glossitis gummosa imponieren linsengroße, einschmelzende Tubera. An der Zungenoberfläche kann sich ein umschriebener glatter, reliefarmer, atrophischer Herd ausbilden. Die Konfluenz verschiedener Herde sowie eine</p>	

	leukoplakische Umwandlung sind möglich (93).	
Graft-versus-Host Disease	Organ- oder Stammzelltransplantation in der Anamnese, palmoplantare Erytheme, maserartiger Ausschlag unter Beteiligung des Gesichts (73)	
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Intermediäre Erkrankung mit autoimmunologischen und autoinflammatorischen Aspekten, vermehrtes Auftreten von aphthoiden Läsionen bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn ohne direkte Assoziation zur Aktivität der Grunderkrankung (74)	

Übersicht 3: Verfahrensablauf zur Diagnostik oropharyngealer Aphthen (modifiziert nach 16, 17)



ANMERKUNG:

- Die Diagnose der rezidivierenden Aphthe, Typus Minor erfolgt nach den in den **Übersichten 1** und **2** aufgeführten Kriterien.
- Die Diagnose des Behçet-Syndroms erfolgt im Erwachsenenalter nach den in den **Übersichten 4** und **5** aufgeführten Kriterien.

- Die Schrittfolgen 1 bis 6 verdeutlichen den diagnostischen Gedankenablauf.
- **Fachzentrum:** Betreuung durch spezialisierten Zahnarzt, Fachzahnarzt und Facharzt insbesondere für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde sowie z. B. Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin, Innere Medizin und Gastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin oder Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder- und Jugend-Gastroenterologie, Kinder- und Jugend-Rheumatologie Pathologie

Dosierungshinweise für das Erwachsenenalter zu den in der Übersicht 6 aufgeführten Medikamenten

Stufe 1 / topische Anwendungen:

- AphtoFix (Studienmedikation aus (31): bis zu 4 X tägliche lokale Anwendung über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen
- Sucralfat (Herstellung einer Suspension, lokale Anwendung 3 x/die) (32,33,90) Die Hersteller geben jeweils Anleitungen zur Herstellung einer Suspension, die dann lokal aus Mundspülung zur Anwendung kommt. Diese Lösung ist in dieser Anwendungsindikation nicht zum Verschlucken vorgesehen.
- bei Aphthen vom Major-Typ: 5 % Tetracyclin-Mundspülung (250 mg Pulver in 5 ml Trinkwasser), Rezepturhinweis hierzu: Herstellung einer 5 %igen Tetracyclinhydrochlorid-Mundspüllösung (75)

Tetracyclinhydrochlorid	5,0 g
Methyl-4-Hydroxybenzoat	0,1 g
Natriumcitrat	6,5 g
Propylenglycol	0,6 g
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend)	65,5 g
Traganth	0,5 g
gereinigtes Wasser	zu 118,2 g

Anwendungshinweise: Haltbarkeit nach Anbruch 6 Monate. Vor Gebrauch schütteln. Bis zu 5 mal täglich mit 5 ml Suspension 5 min lang die Mundhöhle spülen (75)

Stufe 2 / topische Anwendungen:

- Triamcinolonacetonid (0,1% Haftsalbe, 3x/die) (39)

Stufe 3 / systemische Anwendungen:

- Colchicin (2 x 0,5 bis 2 x 1 mg/die, p.o.) (20,22)

Stufe 4 / systemische Anwendungen:

- zur Akutintervention: Prednisolon (10 – 30 mg/die, p.o.) (20, 38)
- Dapson (100 mg/die, p.o., [23, 24, 25])
- Apremilast (Studienmedikation aus [26, 27, 82, 83] und aus Review [84]: 2 X täglich 30 mg)

bei Behçet-Syndrom außerdem möglich:

- Azathioprin (Studienmedikation aus [28]: 2.5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgerundet auf die nächsten 25 mg)
- Ciclosporin A* (Studienmedikation aus [29]: 10 mg pro kg Körpergewicht oral einmal pro Tag, reduziert auf 6-8 mg pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend der Besserung der klinischen Symptomatik, mittlere Anwendungsdauer 44 Wochen)
- TNF- α -Inhibitoren* (Studienmedikation aus [30]: subkutane Injektion von 25 mg Etanercept in 1 ml Aqua destillata 2 X pro Woche)
- Interferon α (IF α) (alle Anwendungen im Rahmen von Studien zur Therapie bei Behçet-Syndrom. Siehe auch Tabelle R21 im LL-Report und daran anschließende Anmerkungen im LL-Report S. 38 f. Studienmedikation: subkutan IF α 2a 6 X 10⁶ IU 3 X pro Woche 3 Monate lang [77]; Studienmedikation: subkutan IF α 2a 5 X 10⁶ IU 3 X pro Woche 6 Wochen lang, gefolgt von 5 X 10⁶ IU 1X pro Woche 10 Wochen lang [78]; Studienmedikation: rhIF α 2a subkutan 6 X 10⁶ IU täglich für mindestens 1 Woche, anschließende Dosisanpassung auf 9 X 10⁶ IU täglich (Verschlechterung) bis 3 X 10⁶ IU täglich (Verbesserung) für eine weitere Woche, anschließend an Verlauf der Symptome angepasst; Erhaltungsdosis 3 X 10⁶ IU 3 X wöchentlich für 6 Monate [79]; Empfehlung aus systematischer Literaturübersicht: IF α 9 X 10⁶ IU 3 X pro Woche 3 Monate lang, anschließend 3 X 10⁶ IU pro Woche als Erhaltungsdosis bei engmaschiger Kontrolle und maximaler Ausdehnung auf 6 Monate [80]; Empfehlung aus klinischer Anwendung: 90 bis 180 mg Peg IF α 2 α / Woche nach Verträglichkeit [85])

Literatur

1. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for current aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35(2): 152-159.
2. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28(5): 390-398.
3. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-1987. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22(4): 243-253.
4. 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* 1994; 74(4): 455-458.
5. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu, Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Medical Assoc* 2019; 118: 1279-1289.
6. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci* 2016; 58(2): 237-240.
7. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp* 2014; 62: 205-215.
8. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delay in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology* 1998; 34: 147-153.
9. Kowalski LP, Carvalho AL (2001). Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2001; 37(1): 94-98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11120489>
10. Beck-Broichsitter B, Hertrampf K. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithel-karzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Register Nr. 007/092).
11. 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/0133-071I_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids_2019-10.pdf
12. 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/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015; 13(7): 713-721.
13. 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.
14. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS (1980). Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8(1): 1-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6929240>
15. Borg K, Burgdorf W, Hoede N. Aphthenkrankheiten nichtinfektiöser Genese. In: Mundschleimhaut- und Lippenerkrankungen. Klinik, Diagnostik und Therapie, Atlas und Handbuch, 3. Auflage, Schattauer Stuttgart New York 2008, 49–60.
16. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(3): 198-206. doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.201

17. Legal S, Behr M, Fanghänel M, Gosau P, Reichert TE. Aphthen und Apthoide Läsionen. *Dtsch Zahnärztl Z* 2013; 68(5): 264-268.
18. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 35(8697): 1078-1080.
19. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 338-347.
20. Altenburg A, Micheli CK, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Ärztebl Int* 2014; 111: 665-673.
21. Pereira T dos S, Silva Alves Jde F, Gomes CC, Rocha do Nascimento A, Stoianoff MA, Gomez RS. Kinetics of oral colonization by *Candida* spp. During topical corticotherapy for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014; 43: 570-575.
22. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 808-818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
23. Sharquie, K.E., Najim, R.A., A-bu-Raghif, A.R. Dapsone in Behçet's disease: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29(5): 267-279.
24. 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.
25. Mimura MAM, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics* 2009; 64(3): 193-198.
26. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med* 2019 Nov 14; 381(20):1918-1928.
27. Hatemi G, Melikoğlu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, Merkel PA, Calamia KT, Liu Z, Pineda L, Stevens RM, Yazici H, Yazici Y. Apremilast for Behçet's syndrome- a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med* 2015 Apr 16; 372(16): 1510-1518.
28. Yazici H, Pazarli, H, Barnes, CG, Tuzun, Y, Ozyazgan, Y, Silman, A, Serdaroglu, S, Oguz, V, Yurdakul, S, Lovatt, GE et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(5): 281-285. doi:10.1056/NEJM199002013220501
29. 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; 333: 1093-1096.
30. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005, 32(1): 98-105.
31. Sakly A, De Wever B, Jutla B, Satia M, Bogaert JP. The safety and efficacy of AphtoFix® 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.
32. 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(5): 529-32.
33. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994; 236(3): 341-343.
34. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(8): 1019-1026.

35. Alpsy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet's Disease. *Patholog Res Int* 2012; 871019. doi:10.1155/2012/871019
36. Altenburg A, Zouboulis CC (2008). Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett* 2008; 13(7): 1-4.
37. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7(6): 376-382.
38. Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.). Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New, York 2002. 2. Auflage, S 580.
39. Fani MM, EbrahimiH, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behcet's syndrome. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14: 75-78.
40. Suter VGA, Sjölund S, Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2017; 32(4): 953-963.
41. Rocca JP, Zhao M, Fornaini C, Tan L, Zhao Z, Merigo E. 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.2018.09.016. Epub 2018 Sep 20
42. Rote Liste® 2019. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt / M. 2019
43. Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetra-cycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J* 2007; 13(2).
44. Henricsson V, Axéll T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 47-52.
45. Skulason S, Holbrook WP, Kristmundsdottir T. Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009; 67: 25-29.
46. Golub LM, Lee H-M. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000* 2020; 82: 186–204.
47. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Mizukami K, Shuto M, Abe H, Arita T, Fujioka T. 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. doi:10.3109/00365521.2010.531485
48. Nanke Y, Kamatani N, Okamoto T, Ogiuchi H, Kotake S. Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behcet's disease: an open-label, single-centre study. *Drugs R D* 2008; 9(6): 455-459. doi:10.2165/0126839-200809060-00008
49. 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. doi:10.1111/j.1754-4505.2009.00130.x
50. 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. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01404.x
51. Babaee 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162576>
52. 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. doi:10.1089/acm.2012.0164
53. 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. doi:10.7860/JCDR/2014/7639.4064

54. Andrews VH, Hall HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* 1990; 52(5): 526-535. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247558>
55. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol* 2009; 145(3): 273-276. doi:10.1001/archdermatol.2008.591
56. Ladizinski B, Lee KC. Oral ulcers and targetoid lesions on the palms. *JAMA* 2014; 311(11): 1152-1153. doi:10.1001/jama.2013.286218
57. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012; 51(8): 889-902. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x
58. Femiano F, Gombos F, Nunziata M, Esposito V, Scully C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(8): 508-510. doi:10.1111/j.1600-0714.2005.00348.x
59. Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect* 2010; 138(8): 1071-1089. doi:10.1017/S0950268809991555
60. 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. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x
61. 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. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05077.x
62. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci* 2011; 53(2): 203-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712625>
63. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 113-121. doi:10.1016/j.jaad.2008.02.047
64. Eichhorn A, Siepmann M, Kirch W. Medical care of patients with Behcet's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(25-26): 1365-1368. doi:10.1055/s-0033-1343223
65. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's Syndrome. *Drugs* 2012; 72(17): 2223-2241. doi:10.2165/11641370-000000000-00000
66. Pleyer U, Hazirolan D, Winterhalte, S, Stubiger N. Behcet's disease - ophthalmological and general aspects part I : etiology, pathogenesis and diagnostics. *Ophthalmologe* 2012; 109(11): 1129-1141; quiz 1142-1123. doi:10.1007/s00347-012-2698-5
67. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev* 2012; 12(1): 52-55. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.021
68. Cohen P R Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34. doi:10.1186/1750-1172-2-34
69. 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. doi:10.1007/s12016-012-8351-x
70. Kakisi OK, 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. doi:10.1111/j.1600-0722.2010.00725.x
71. Huemer C, Huemer M. Periodic fever syndromes. *Z Rheumatol* 2006; 65(7): 595-598, 600-593. doi:10.1007/s00393-006-0117-5
72. 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; 9(8): 738-746. doi:10.1111/odi.12058
73. Sundram U. A review of important skin disorders occurring in the posttransplantation patient. *Adv Anat Pathol* 2014; 21(5): 321-329. doi:10.1097/PAP.0000000000000033

74. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46): 8571-8579. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8571
75. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.). NRF – Neues Rezeptur-Formularium. NRF-Loseblattwerk. Rezepturhinweise: Tetracyclinhydrochlorid in zahnärztlichen Anwendungen und Mundspülungen. Stand: 03.05.2004. www.dac-nrf.de
76. Ranganath SP, Pai A. Is optimal management of recurrent aphthous stomatitis possible? A reality check. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(10): ZE08-ZE13. doi: 10.7800/JCDR/2016/19519.8643
77. Alpsyoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138 (4): 467-471.
78. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tuzun 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.
79. 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 α 2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Sem Arthrit Rheumat* 2004; 33(5): 311-319.
80. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998; 134 (8): 1010-1016.
81. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Baldovino S, Arduino PG. Value of colchicine a treatment for recurrent oral ulcers: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2020; DOI: 10.1111/jop.13020
82. 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, acceptedmanuscript. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1830504>
83. Vieira M, Buffier S, Vautier M, le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Bouillet L, Lazaro E, Barette 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
84. Deeks ED. Apremilast: a review in oral ulcers of Behçet's disease. *Drugs* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01253-3>
85. Altenburg A. persönliche Mitteilungen v. 18.06.2022
86. 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.
87. 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.
88. 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
89. Schmidt E, Nast A et al. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids [AWMF-Register-Nr. 013-102] https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-102l_S2k_Diagnostik-Therapie_Schleimhautpemphigoid_2022-08.pdf
90. Europäische Patentschrift Nr. 0192 640 B1. Sucralfat. Patentinhaber: Merck Patent GmbH. Veröffentlicht 15.03.1989. Europäisches Patentamt.

91. Scully C, Cawson RA. Taschenatlas Oralpathologie. Hüthig, Heidelberg 1996. S 38-39.
92. 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.

Verzeichnis der Übersichten

Übersicht 1	Die klinisch-morphologischen Erscheinungsformen der rekurrenden Aphthen (15)	S. 10
Übersicht 2	Morphologie und klinische Symptome sowie Begleitsymptome der Aphthe und anderer aphthoider Läsionen [in Anlehnung an (16)]	S. 11
Übersicht 3	Verfahrensablauf zur Diagnostik oropharyngealer Aphthen (modifiziert nach 16, 17)	S. 29 Anhang
Übersicht 4	Diagnostische Kriterien der „International Study Group for Behçet’s Disease“ [1990 (18)]	S. 13
Übersicht 5	The International Criteria of Behçet’s Disease [2014 (19)]	S. 13
Übersicht 6	Therapieschema für rezidivierende Aphthen im Erwachsenenalter [modifiziert nach (20)]	S. 18
Übersicht 7	Therapiestrategien bei aphthoiden Läsionen (farbcodiert wird jeweils zur Klassifikation die Erstlinientherapie dargestellt. Diese schließt jedoch nicht den Einsatz anderer Therapien aus.)	S. 21

11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Version:	2.0
Erstveröffentlichung:	November 2016
Überarbeitung von:	30.04.2023
Nächste Überprüfung geplant:	30.04. 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