

Frank Peter Strietzel, Joachim Jackowski

Aktualisierte S2k-Leitlinie: „Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut“

Indizes: Aphthen, aphthoide Läsionen, Autoimmunerkrankungen, Immunsuppressiva, systemische Erkrankungen

Abstract: 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 großen Spannweite der Dauer der Erkrankung mit rezidivierenden Aphthen zwischen wenigen Monaten und bis zu 40 Jahren sowie möglichen damit im Zusammenhang stehenden systemischen Erkrankungen und den sich daraus ergebenden verschiedenen differenzialdiagnostischen Abwägungen können diagnostische und therapeutische Unsicherheiten entstehen. Als Differenzialdiagnosen der Aphthen kommen Malignome und deren Vorstufen, andere Stomatopathien, reaktive Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut, gastrointestinale Erkrankungen, mukokutane Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bullöse und lichenoiden Dermatosen und Infektionskrankheiten in Betracht.

BETEILIGTE AUTOREN UND FACHGESELLSCHAFTEN

Im April 2023 wurde die nach den Regularien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aktualisierte S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut“¹ den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Interessenverbänden zur Konsentierung vorgelegt und anschließend durch die AWMF (Registernummer 007-101) veröffentlicht.

Federführende Autoren:

PD Dr. Frank Peter Strietzel
Univ.-Prof. Dr. Joachim Jackowski (Leitlinienkoordination)

AWMF-Registernummer: 007-101

Stand: April 2023
Gültig bis: April 2028

Neben den federführenden Fachgesellschaften bzw. Mitautoren Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM) (für beide Organisationen Univ.-Prof. Dr. Joachim Jackowski) und Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) (Univ.-Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert) war ein breit aufgestelltes Team von Mitautoren, mandatiert durch ihre jeweiligen Fachgesellschaften, beteiligt: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) (Dr. Andreas Altenburg), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) (Dr. Pia Haßkamp), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (Prof. Dr. Ina Kötter), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) (Prof. Dr. Tilmann Kallinich), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) (für beide Organisationen Univ.-Prof. Dr. Wilko Weichert). Darüber hinaus beteiligten sich

auch die Arbeitsgemeinschaft Oral- und Kieferchirurgie bei der DGZMK (AGOKi) (Prof. Dr. Andrea Maria Schmidt-Westhausen), der Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO) (PD Dr. Frank Peter Strietzel), die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV) (Dr. Rugzan Jameel Hussein) und die BAG Selbsthilfe Deutsche Zöliakie Gesellschaft e. V. (Sofia Beisel). Außerdem wirkten als Mitautoren ohne Stimmrecht mit: PD Dr. Marcel Hanisch (AGOKi) sowie Univ.-Prof. Dr. Hagen S. Bachmann (Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit).

AKTUALISIERUNGEN

Im Folgenden soll auf die gegenüber der aus dem Jahr 2016 stammenden ursprünglichen Version der Leitlinie geänderten bzw. aktualisierten Aspekte eingegangen werden. Die allgemeinen Informationen zur Leitlinie hatten sich gegenüber der ursprünglichen Version im Wesentlichen nicht geändert, allerdings wurden sie in zwei Punkten ergänzt: Der **Kreis der Adressaten der Leitlinie** wurde erweitert: Zahnärzte und Fachzahnärzte, zudem 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, Innere Medizin und Gastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung Kinder- und Jugend-Gastroenterologie, Kinder- und Jugend-Rheumatologie sowie Pathologie, zudem zur Information von Ärzten weiterer Fachrichtungen.

Überdies wurde der **Bezug zu weiteren Leitlinien** der AWMF erweitert: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Registernr. 007-092)², S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids“ (AWMF-Registernr. 013-071)^{3,4,5} und S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids“ (AWMF-Registernr. 013-102)⁶.

Ergänzender Abschnitt über Pathomorphologie

Auch hinsichtlich der Definition der Aphthen und aphthoide Läsionen und der Epidemiologie gab es keine Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Version der Leitlinie. Neu aufgenommen wurde im Kapitel zur Morphologie ein ergänzender Abschnitt über die Pathomorphologie: Der Begriff Aphthe bzw. aphthoide Läsion beschreibt zunächst lediglich eine makroskopisch sichtbare Schädigung der Schleimhaut des Mundbereichs. 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 Zellschichten bis zu tiefergreifenden, 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 Submukosa und ggf. tieferer Weichgewebsschichten sowie angrenzender Strukturen. Das klassische Ulkus zeigt im Bereich des vollständigen Epithelverlusts einen geschichteten Aufbau aus oberflächlichem Fibrinbelag, angrenzend Granulationsgewebe mit begleitender Inflammation und (inkonstant) tiefer Fibrose. Bei sehr frischen Ulzerationen fehlt die granulationsgewebige Reaktion am Ulkusgrund ebenso wie die Fibrose. Der Rand einer Ulzeration ist typischerweise labienartig aufgeworfen; dort 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. beim Behçet-Syndrom) oder Fremdmaterial (bei mechanisch bedingten aphthoiden 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 sind keine Aphthen/aphthoiden Läsionen im engeren Sinne, imitieren diese aber nicht selten makroskopisch.

Modifizierte Empfehlungen zur Diagnostik

Die Kapitel zu den Wegen zur Diagnose und den differenzialdiagnostischen Erwägungen erfuhren keine Änderungen. Allerdings wurden die **konsensbasierten Empfehlungen zur Diagnostik** modifiziert:

- Eine umfassende Anamneseerhebung und eine klinische Untersuchung mit intraoraler sowie extraoraler Untersuchung (Inspektion und Palpation) sind Grundlage der Diagnostik oraler Aphthen oder aphthoide Läsionen.
- Bei differenzialdiagnostischen Abwägungen **sollten** etwaige Malabsorptions- oder Mangelzustände, Arzneimittelunverträglichkeiten oder systemische Erkrankungen berücksichtigt werden. Beim Verdacht auf eine hämatologische oder immunologische Erkrankung als Hintergrund einer aphthoiden Läsionen **sollte** eine weiterführende spezialisierte Diagnostik erfolgen.
- Lokal begrenzt auftretende aphthoide Läsionen **sollten** anamnestisch und klinisch zunächst im Hinblick auf mögliche mechanische

Ursachen (z. B. Druckstellen von Prothesen oder Halteelementen 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.

Sehr **wichtig** in diesem Zusammenhang ist auch eine **weitere Empfehlung zur Diagnostik**:

- Nach der S2k-Leitlinie der DGMKG und DGZMK „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Registernr. 007-092)² **soll** bei einer unklaren Mundschleimhautveränderung, die nach einer Beobachtung oder Therapie über einen Zeitraum von zwei 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. In gleicher Weise **soll** bei Rachenschleimhautveränderungen verfahren werden.

Aktualisierung bei therapeutischen Strategien

Bei den therapeutischen Strategien gab es einige Aktualisierungen: Nach wie vor ist die Therapie von Aphthen symptomatisch ausgerichtet, weil die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthen bislang weitgehend ungeklärt ist.

Die Behandlung von **chronisch-rezidivierenden oropharyngealen Aphthen** ist auf die Schmerzlinderung, ein Nachlassen der aphthösen bedingten funktionellen Einschränkungen, eine Reduzierung der Häufigkeit der Aphthenschübe und eine Abnahme des Schweregrads der Rezidive ausgerichtet. Bei **habituellen Aphthen** sind lokal anzuwendende Präparate wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen die Therapie der Wahl. 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 werden⁷.

Bei **komplexen Aphthosen** werden lokale Maßnahmen und systemische Therapien angewandt. Therapieresistente, schwere Aphthosen können mit Colchicin^{8, 9, 10} oder – bei Nichtansprechen – mit Dapson^{11, 12, 13} behandelt werden. Die Rolle von Colchicin bei der Behandlung von rekurrenten oralen aphthoiden Ulzera wird in der Literatur nach wie vor diskutiert¹⁴. Für die **Akutintervention** kann Prednisolon zeitlich begrenzt zum Einsatz kommen^{8, 15}. Beim Behçet-Syndrom kann bei nicht ausreichender Wirkung anderer Therapiemaßnahmen

Apremilast^{16–20} eingesetzt werden. Falls dieses ebenfalls ineffektiv ist oder unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW) verursacht, kann in *ausgewählten Fällen*^{*} auch Azathioprin²¹, Ciclosporin A^{**22}, Dapson^{11, 12, 13}, ein TNF- α -Inhibitor^{**9, 23} oder Interferon α ^{24, 25} 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, und dabei wurde auch die Linderung oraler Aphthen beschrieben²². 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-Use“^{****}).

Eine unmittelbare bzw. nach wenigen Tagen erfolgende Schmerzlinderung sowie ein schnellerer Heilungsverlauf bei RAS wird nach Anwendung eines CO₂-, Dioden- oder Nd:YAG-Lasers beobachtet^{33, 34}. Die Laseranwendung (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 aphthösen Läsion. Eine Standard-Laser-Applikation ist nach gegenwärtigem Forschungsstand nicht identifizierbar. Die vorliegenden Studien sind in ihren Aussagen limitiert, weil die Zahl der in die Untersuchungen eingeschlossenen Probanden bei

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

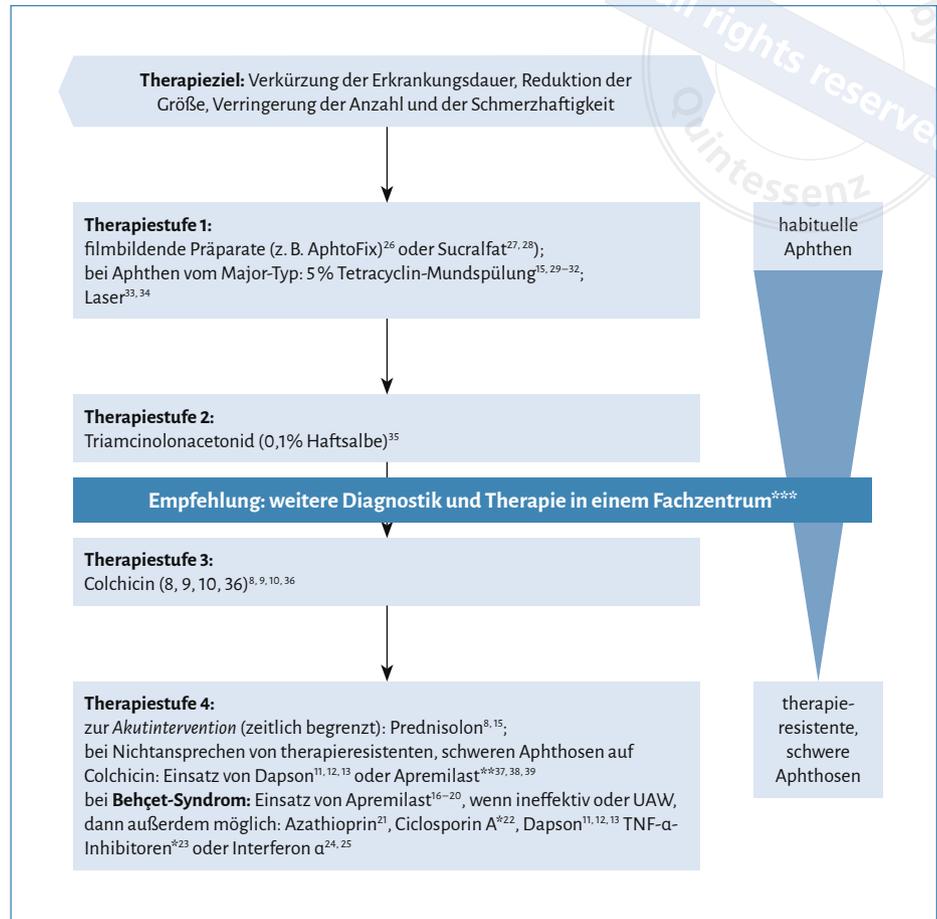
- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

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 der Patientin/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 Therapieschema für rezidivierende Aphthen im Erwachsenenalter [modifiziert nach A. Altenburg et al.⁸] Dosierungshinweise finden sich im Anhang der Leitlinie¹.



der Laseranwendung und in den Kontrollgruppen zum Teil zu gering ist, zwischen den einzelnen Studien ein Vergleich aufgrund der eingesetzten Lasertypen und der spezifischen Applikationsmodalitäten nicht möglich ist und vor allem keine einheitliche Methodik zur Evaluierung der „Aphthen-Wundheilung“ vorliegt³³.

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“⁴² 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. In diesen Fällen steht die Abklärung möglicher weiterer Differenzialdiagnosen 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 ratanhiaie)
- antiseptisch (chlorhexidinhaltige Gele)
- antiinflammatorisch (kortisonhaltige Salben)
- lokalanästhetisch (Lokalanästhetika)
- antibiotisch (Tetracyclin, Minocyclin; ab dem 8. Lebensjahr⁴⁰)

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 ratanhiaie 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^{15, 29–32, 41, 42}. Tetracycline zeigen nicht nur antibakterielle Eigenschaften, sondern hemmen auch Matrixmetalloproteinasen, die zum Entzündungsprozess beitragen^{43, 44}.

Neben den hier vorgestellten Therapieoptionen hat die Beratung der Patienten eine große Bedeutung, um deren Mitwirkung zu stärken. Insbesondere sollten bei Bestehen von Aphthen oder aphthoiden Läsionen bestimmte, die orale oder Rachenschleimhaut reizende Lebensmittel (z. B. zu heiße, scharf gewürzte oder säurehaltige Speisen oder Getränke) vermieden, andererseits soll jedoch auf eine ausreichende und ausgewogene Ernährung geachtet werden, um eine 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.

Die nächste Aktualisierung dieser Leitlinie ist für 2028 vorgesehen.

INTERESSENKONFLIKT

Ausführliche Erklärungen zu Interessenkonflikten können der Langfassung der Leitlinie entnommen werden.

LITERATUR

- Jackowski J, Strietzel FP, Altenburg A, Beisel S, Haßkamp P, Hussein RJ, Kallinich T, Kötter I, Reichert T, Schmidt-Westhausen AM, Weichert W, Hanisch M, Bachmann HS: S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut (AWMF-Registernr. 007–101). https://www.dgzmk.de/documents/10165/1373255/LL_007-101_S2k_Aphthen_lang_2023.pdf/f16a3cc9-2b83-4a41-99c5-277b0b20fcb
- Hertrampf K, Kunkel M et al.: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithel-karzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Registernr. 007-092). https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-092_S2k_orale_Vorlaeufelaesion_Plattenepithelkarzinom_2020-04_1.pdf
- 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: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids“. (AWMF-Registernr. 013-071) 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-071_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids_2019-10.pdf
- 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
- 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
- Schmidt E, Nast A et al.: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids“ (AWMF-Registernr. 013-102) 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-102_S2k_Diagnostik-Therapie-Schleimhautpemphigoid_2022-08.pdf
- 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
- Altenburg A, Micheli CK, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC: The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int*, 2014; 111: 665–673
- 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, Sfikakis 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
- 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
- Sharquie KE, Najim RA, A-bu-Raghif AR: Dapsone in Behçet’s disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*, 2002; 29(5): 267–279
- 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
- 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
- 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
- Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.): Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New, York, 2002. 2. Auflage, S 580
- 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
- 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
- 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>
- 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
- Deeks ED: Apremilast: a review in oral ulcers of Behçet’s disease. *Drugs*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01253-3>
- 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/NEJM19900201322050
- 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
- 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
- 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
- Zouboulis CC, Orfanos CE: Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol*, 1998; 134 (8): 1010–1016
- 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
- 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

28. 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
29. 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
30. Alpsoy E: New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet's Disease. *Patholog Res Int*, 2012; 871019. DOI: 10.1155/2012/871019
31. Altenburg A, Zouboulis CC: Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett*, 2008; 13(7): 1–4
32. Graykowski EA, Kingman A: Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol*, 1978; 7(6): 376–382
33. 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
34. 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.jphoto-biol.2018.09.016
35. Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafie 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: 75–78
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. Rote Liste® 2019. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/M. 2019
41. 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)
42. Henricsson V, Axéll T: Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand*, 1985; 43: 47–52
43. Skulason S, Holbrook WP, Kristmundsdóttir T: Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009; 67: 25–29
44. Golub LM, Lee H-M. Periodontal therapeutics: current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000*, 2020; 82: 186–204



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

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

Porträtfoto: F. P. Strietzel/privat



Joachim Jackowski Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz und Abteilung für Behindertenorientierte Zahnmedizin, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke und CeSER

Kontakt: Univ.-Prof. Dr. Joachim Jackowski, Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz und Abteilung für Behindertenorientierte Zahnmedizin, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke und CeSER, Standort ZBZ, Alfred-Herrhausen-Straße 45, 58455 Witten

Porträtfoto: J. Jackowski/privat