



S2k-Leitlinie (Leitlinienreport)

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

AWMF-Registernummer: 007-101

Stand: November 2016

Gültig bis: November 2019

Federführende Fachgesellschaften:

Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (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:

Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)

publiziert
bei:



Autoren:

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

PD Dr. Frank Strietzel (BDO; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie)

Ko-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Dr. Andreas Altenburg (DDG; Klinik für Dermatologie und Allergologie, Fachklinik Bad Bentheim, Bad Bentheim; Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau, Dessau-Roßlau; Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)

Dr. Jörg Beck (KZBV; Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Berlin)

Dr. Dr. Markus Hullmann (DGMKG; Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

PD Dr. Tilmann Kallinich (DGKJ; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin)

Prof. Dr. Ina Kötter (DGIM; 4. Medizinische Abteilung, Rheumatologie, Klinische Immunologie, Nephrologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg)

Prof. Dr. Armin Laubert (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; HNO-Klinik am St.-Josefs-Hospital, Hagen)

Prof. Dr. Andrea-Maria Schmidt-Westhausen (AGKi; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie)

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

Methodische Begleitung:

Dr. Cathleen Muche-Borowski (AWMF)

Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Jahr der Erstellung: November 2016

vorliegende Aktualisierung/ Stand: November 2016

gültig bis: November 2019

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.

1. Geltungsbereich und Zweck

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

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1 Federführende Fachgesellschaften:

- Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
Prof. Dr. med. dent. Jochen Jackowski (federführender Autor, Leitlinienkoordination)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Dr. med. Dr. med. dent. Markus Hullmann

2.2 Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. med. Andreas Altenburg
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Prof. Dr. med. Armin Laubert
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Prof. Dr. med. Ina Kötter
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Priv.-Doz. Dr. med. Tilmann Kallinich (bis 21.04.2014 Dr. med. Antje Ballauff)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Prof. Dr. med. Wilko Weichert
- Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKi)
Prof. Dr. med. dent. Andrea Schmidt-Westhausen
- Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
Priv.-Doz. Dr. Frank Strietzel
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)
Dr. Jörg Beck MHA

2.3 Methodische Begleitung:

- Arbeitsgemeinschaft der der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Dr. Cathleen Muche-Borowski (Moderation)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
Dr. Silke Auras (Leitlinienbeauftragte)

2.4 Patientenvertreter

Die Leitlinie wurde ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt, da sich von vier zur Mitarbeit eingeladenen Organisationen drei nicht zurückmeldeten und eine die Teilnahme absagte.

3. Methodologische Exaktheit

3.1 Übersicht zum methodischen Vorgehen

Es wurden Schlüsselfragen formuliert, die der Präzisierung der Literatursuche ebenso wie der exakten Verfolgung der Zielstellung dienen. Aufbauend auf einer umfassenden Literaturrecherche und einer Recherche nach existierenden Leitlinien zum Thema wurden die Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie nach den Vorgaben der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) formuliert und in vier Arbeits- und Konsensustreffen unter neutraler Moderation durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Dr. C. Muche-Borowski formal konsentiert (nominaler Gruppenprozess). Die Abstimmung mit Mandatsträgern, die an den Treffen nicht teilnehmen konnten, erfolgte per Mail (mehrstufiges Delphi-Verfahren), ebenso die Gesamtverabschiedung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe. Nach redaktioneller Fertigstellung wurde die Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten und federführenden Fachgesellschaften geprüft und verabschiedet.

3.2 Schlüsselfragen

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

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

3.3 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Es existierten bislang keine Leitlinien zu dem Thema "Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut". Eine entsprechende Suche in den Datenbanken Pubmed (Suchbegriffe: [aphthous[All Fields] OR aphth[All Fields] AND (Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR

systematic[sb]]), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov, Suchbegriff: [aphthous] sowie AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien.html>, Suchbegriff: [Aphthen]) verlief ohne Ergebnisse.

Es existiert bislang eine wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde von Reichart et al. (DZZ 60 (6)/2005) zum Thema chronisch rezidivierender Aphthen.

3.4 Systematische Literaturrecherchen

3.4.1. Literaturrecherche: Epidemiologie

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

Die verwendeten Suchbegriffskombinationen und die Anzahl der aufgefundenen Publikationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der aufgefundenen Publikationen

Suchbegriffe Datenbank: Medline / PubMed	Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen Limitierungen: <human>; <English>; <German> bis Erscheinungsjahr 2014	Anzahl der aufgefundenen Publikationen
	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	194

Die Suche wurde auf einen Zeitraum beginnend von 1968 bis Dezember 2014 eingegrenzt, die ersten inhaltlich verwertbaren Abstracts erschienen ab 1975. Die aufgefundenen Publikationen wurden nach Durchsicht der Titel bezüglich der inhaltlichen Aspekte (Suchbegriffe, „topics“) auf 135 eingegrenzt. Anschließend wurden die Titel und Themen der Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz (topic) ausgewählt. Von den ausgewählten 49 Abstracts blieben nach Durchsicht hinsichtlich inhaltlicher (topic) und formaler Einschlusskriterien (siehe Limitierungen in Tabelle 1) 46. Davon wurden zur allgemeinen Epidemiologie zwei Abstracts (davon zwei Reviews - nicht ausgewertet), zur Epidemiologie von Aphthen und aphthoiden Läsionen im Zusammenhang mit HIV/AIDS 15 Abstracts (davon drei Reviews - nicht ausgewertet), zu geographischen Unterschieden 13 Abstracts, zu Rauchern vier und zur Epidemiologie in Bezug auf Altersgruppen 12 Abstracts (davon ein Review – nicht ausgewertet) einbezogen.

3.4.1.1. Ergebnisse

Tabelle 2: Aphthen in Abhängigkeit vom Alter

n=	Land / Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
1788	USA (Pennsylvania) Universität	a) orale Untersuchung 62,8 b) nach 12 Jahren Interview 50,7	Studenten für med. Berufe a) 73% Männer 27% Frauen Altersmedian 19,1 Jahre b) 60% Männer 40% Frauen Altersmedian 31,1 Jahre RAU sign. Rückgang nach 12 Jahren, Frauen häufiger betroffen als Männer	Miller & Ship 1977
a) 463 b) 383	Argentinien (Buenos Aires) a) Schule hoher sozio- ökonomischer Status b) Schule niedriger sozio-ökonomischer Status / orale Untersuchung	a) 19 b) 2	a) 77% männl. 23% weibl. Alter: 4-14 Jahre b) 51% männl. 4)% weibl. Alter 4-14 Jahre RAU: sign. höher bei Kindern aus Schule mit höherem sozio- ökonomischen Status	Crivelli et al. 1988
39206	USA Survey / Orale Untersuchung	1,23 PP 37 Anamnese- Prävalenz	51% Männer 49% Frauen Alter 5-17 Jahre	Kleinman et al. 1994
a) 655 b) 1367	Deutschland Repräsentative Querschnittsstudie / orale Untersuchung	a) 1,4 PP 18,3 Anamnese- Prävalenz b) 1,0 PP 6,9 Anamnese- Prävalenz	a) Alter 35-44 Jahre b) Alter 65-74 Jahre RAU: sign. Unterschied in Bezug auf Anamnese- Prävalenz: Jüngere häufiger betroffen als Ältere	Reichart 2000
624	Spanien (Oviedo) Repräsentative Studie / zahnärztliche Ambulanz	2,24 PP	49% männl. 51% weibl. Alter 6 Jahre RAU: Kein sign. Unterschied zwischen M und F	Garcia-Pola et al. 2002
2233	Niederlande / zahnärztliche Praxen	17% in ½ JahresP	Geschlechtsvert. n.a. Alter : < 5 Jahre	Deconinck et al. 2003
889	Chile (Santiago)	1,4 PP	38% Männer	Espinoza et al.

	Repräsentative Studie / orale Untersuchung		62% Frauen Alter > 65 Jahre	2003
12265	USA Repräsentative Studie / orale Untersuchung	a) 1,51 PP b) 19,84 in 1-JahresP	a) 49% männl. 51% weibl. Alter 2-7 Jahre b) 49% Männer 51% Frauen Alter 8-17 Jahre	Shulman 2004
10030	USA Repräsentative Studie / orale Untersuchung	0,14 PP	49% männl. 51% weibl. Alter: 2-17 Jahre	Shulman 2005
993	Türkei (Duzce) / orale Untersuchung im Dept. of Dermatology	3,6 PP	45 % männl. 55 %weibl. Alter: 13-16 Jahre RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Parlak et al. 2006
10128	Italien (Brescia) Querschnitts-Studie / Universität Kinderzahnheilkunde	4,7	58% männl. 42% weibl. Alter: 0-12 Jahre RAU: Kein sign. Unterschied zwischen M und F	Majorana et al. 2010

Tabelle 3: Aphthen und geographische Unterschiede

n=	Land / Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
8696	Schweden (Uppsala) / Interview Screening	21,4% (2-Jahres P)	Geschlechtsvert.. n.a. >14 Jahre	Axell 1979
20000	Kuwait /Ambulanz	27 Stadt 5 Land (5-JahresP)	56% Männer, 44% Frauen >6 Jahre, RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Fahmy 1976
234	Thailand (Chiang Mai) / zahnärztliche Ambulanz	48,3 (2-JahresP)	44% Männer, 56% Frauen Altersmedian 34 Jahre	Axell et al. 1990
233	Malaysia (Kuala Lumpur) / zahnärztliche Ambulanz	27 (2-JahresP)	59% Männer, 41% Frauen Altersmedian 31 Jahre	Axell et al. 1990
2175	Jordanien (Irbid) / zahnärztliche Ambulanz	3,4 (2-JahresP)	55% Männer, 45% Frauen RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Darwazeh & Pillai 1998
11697	Malaysia / Randomstudie Orale Untersuchung	0,5% (2-JahresP)	40% Männer, 60% Frauen Altersmedian 44,5 Jahre (25-115! J.)	Zain 2000
106362	Niederlande /	0.09 (in ½ -	Geschlechtsvert..	Deconinck et al.

	zahnärztliche Praxen	JahresP)	n.a. RAU: 86% <60 Jahre	2000
33994	USA/ Querschnitts-Studie Orale Untersuchung	1,03 PP	Geschlechtsvert. n.a. Alter 2 Monate- >60-Jährige RAU bei 17-29- Jährigen am höchsten (1,44%) F sign. häufiger betroffen als M	Chattopadhyay & Chatterjee 2007
10291	Iran (Teheran) / Interview in Haushalten	25,2 (in Anamnese)	47% Männer, 53% Frauen Alter 15->70 Jahre RAU: bei 20-29- Jährigen am höchsten (26,4%)	Davatchi et al. 2008
4098	Italien (Turin) / zä. Untersuchung im Krebsvorsorgeprogramm	1,73%	50% Männer 50% Frauen Altersmedian 50,5 Jahre RAU: kein sign. Unterschied zwischen M und F	Pentenero et al. 2008
2552	Saudi-Arabien (Riadh) / zahnärztliche Ambulanz Universität	0,39 (3,5 in 1- JahresP)	42% Männer 58% Frauen Altermedian 38,2 Jahre (15-73 Jahre) RAU: F sign. häufiger betroffen als M	Al-Mobeeriek & A Dosari 2009
684	Jordanien (Irbid) / nur Interview	78,1% (Anamnese- Prävalenz)	45% Männer 55% Frauen Altersmedian 37,5 Jahre (13-68 J.)	Safadi 2009
1753	Italien (Palermo) / zahnärztliche Ambulanz Universität	5,6% PP	39% Männer 61% Frauen Altersmedian 55,4 Jahre RAU: 80% <60 Jahre	Matranga et al. 2012

Tabelle 4: Aphthen bei Rauchern

n=	Land / Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
495	Malaysia / orale Untersuchung in Armee	NR 6,9 R 9,1	100% Männer Altersmedian 28 Jahre RAU: kein signifikanter Unterschied NR / R	Zain & Rasak 1989
920	Schweden /	NR 2,5	49% Männer	Salonen et al.

	Randomstudie zahnärztliche Ambulanz	R 0,9	51% Frauen Alter 20- >80 Jahre	1990
17235	USA (NHS Randomstudie / orale Untersuchung)	Insges. 0,89	47% Männer 53% Frauen RAU: bei NR 2,99 höheres Risiko	Rivera-Hidalgo et al. 2004
1234	Großbritannien (London) / Raucherklinik	1,14 PP Nach einer Woche Abstinenz 1,44	45% Männer 55% Frauen Altersmedian 46,7 Jahre RAU sign. Zunahme von Woche 0 zu 1 Woche nach Abstinenz	McRobbie et al. 2004

Tabelle 5: Aphthen bei HIV-seropositiven Individuen

n=	Land / Einrichtung	Häufigkeit %	Bemerkungen	Referenz
394	Spanien / versch. Kliniken	1,01 PP	Geschlechtsvert.: n.a. alle <200 CD4/µl	Ceballos- Salobrena et al. 1996
41	Thailand / Universität	7 PP	nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a. alle <200 CD4/µl	Nittayananta et al. 1997
32	Hong Kong China / AIDS Ambulanz	27 1- JahresP	100% Männer	Tsang et al. 1999
104	Italien (Palermo) AIDS Ambulanz	3,8 PP	64,4% Männer, 35,6% Frauen, Altersmedian 35 (18-60)	Margiotta et al. 1999
299	USA North Carolina / Kliniken	3 PP	Patienten unter HAART (kein sign. Unterschied zu prae HAART)	Patton et al. 2000
577	USA / verschiedene Einrichtungen	2,6 PP	Frauen 100% Altersmedian 37 (17- 61), Vergleich zu HIV- neg.: kein sign. Unterschied	Greenspan et al. 2000
81	Singapur / randomisierte Studie	5 PP	Nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a.	Lim et al. 2001
75	Venezuela / Universität	5 PP	Geschlechtsvert. n.a.	Bravo et al. 2006
92	USA UCSF / Kliniken	9 PP	96% Männer	Owotade et al. 2008
732	Georgien / Infektionsambulanz	16 PP	Nur Abstract, Publ. nicht zu bekommen Geschlechtsvert.: n.a.	Kakabadze et al. 2008
154	Kuba / Universitätsklinikum	5,8 PP	78,6% Männer	Carpio et al. 2009
140	Brasilien / AIDS	4,3 PP	47% Männer	Aleixo et al.

	Ambulanz		Median CD4-Zahl/ μ l: 380	2010
--	----------	--	----------------------------------	------

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

Eine Literaturrecherche zum Thema Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren wurde federführend von F. P. Strietzel, unterstützt von A. Ballauf durchgeführt (Frau Dr. med. A. Ballauff, Helios- Kliniken Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ambulanz für pädiatrische Gastroenterologie und Hepathologie, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, hat ihr Amt als Mandatsträgerin der DGKJ am 21. April 2014 niedergelegt. Die DGKJ hat sodann am 21. Mai 2014 Herrn PD Dr. Tilmann Kallinich, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie, Sektion Rheumatologie und Autoimmunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, als Mandatsträger benannt). Die Suche nach Publikationen wurde mittels elektronischer Datenbankanalyse durchgeführt. Als Beginn des Suchzeitraumes wurde 1994 festgelegt, da nach explorativer Analyse der vorher erschienenen Publikationen zum Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut im Vergleich zum Suchzeitraum ab 1994 keine anderen bzw. zusätzlichen Erkrankungen oder prädisponierenden Faktoren publiziert wurden. Als Ende des Suchzeitraumes wurde September 2014 festgesetzt. Zusätzlich erfolgte im März 2015 eine Recherche unter dem Suchbegriff „Aphthous“ unter Beschränkung auf systematische Reviews und Meta-Analysen, die zwei zusätzliche Publikationen identifizierte. Insgesamt wurden 141 Publikationen einbezogen. Die relevanten Publikationen wurden nach inhaltlicher und formaler Analyse der Abstracts von beiden Reviewern unabhängig bewertet und nach einer entsprechenden Diskussion in die Literaturanalyse einbezogen.

Die verwendeten Suchbegriffskombinationen und Anzahl der jeweils aufgefundenen Publikationen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Nach Ausschluss von Doppelnennungen unter den einzelnen Suchbegriffskombinationen erfolgte die Evaluierung der Abstracts nach inhaltlichen Gesichtspunkten mit dem Schwerpunkt des Auftretens von Aphthen oder aphthoiden Ulzerationen im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren.

Tabelle 6: Suchbegriffe bzw. –kombinationen und Verknüpfungen, Limitierungen der Literatursuche sowie Anzahl der jeweils aufgefundenen Publikationen

Suchbegriffe	Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen	Anzahl der aufgefundenen Publikationen
Datenbank: Medline / PubMed	<u>Limitierungen:</u> <human>; <English>; <German> ab Erscheinungsjahr 1994	

aphthous AND internal	aphthous[All Fields] AND internal[All Fields]	106
aphthous AND oral AND internal	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND internal[All Fields]	55
aphthous AND dermat*	aphthous[All Fields] AND (and dermato[All Fields] OR and dermatoepidemiology[All Fields] OR and dermatologic[All Fields] OR and dermatological[All Fields] OR and dermatology[All Fields] OR and dermatooncology[All Fields] OR and dermatovenerology[All Fields])	0
aphthous AND cutaneous	aphthous[All Fields] AND cutaneous[All Fields]	146
aphthous AND ocul*	aphthous and ocul*[All Fields] AND (Humans[Mesh])	0
aphthous AND bullous	(aphthous[All Fields] AND bullous[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	36
aphthous AND pharyngeal	(aphthous[All Fields] AND ("pharynx"[MeSH Terms] OR "pharynx"[All Fields] OR "pharyngeal"[All Fields]))	32
aphthous AND pediatric	(aphthous[All Fields] AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	146
aphthous AND endemic	(aphthous[All Fields] AND endemic[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	3
aphthous AND genetic	(aphthous[All Fields] AND ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("genetic"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR "genetic"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	113
aphthous AND hereditary	(aphthous[All Fields] AND hereditary[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	34
aphthous AND oral AND differential diagnose*	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND (differential diagnose[All Fields] OR differential diagnosen[All Fields] OR differential diagnoser[All Fields] OR differential diagnoses[All Fields] OR differential diagnosing[All Fields] OR differential diagnosis[All Fields] OR differential diagnosos[All Fields] OR differential diagnostic[All Fields] OR differential diagnostica[All Fields] OR differential diagnostical[All Fields] OR differential diagnostically[All Fields] OR differential diagnostication[All Fields] OR differential diagnostics[All Fields] OR differential diagnostik[All Fields] OR differential diagnostisch[All Fields] OR differential diagnostische[All Fields] OR differential diagnostischen[All Fields] OR differential diagnostischer[All Fields] OR differential diagnostisches[All Fields] OR differential diagnostiska[All Fields] OR differential diagnosztikai[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	137
aphthous AND oral AND child	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND	181

	("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	
--	---	--

3.4.2.1. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich im Zusammenhang mit Erkrankungen und prädisponierenden Faktoren wurden nach der folgenden Systematik in den nachfolgenden Tabellen 7 – 15 dargestellt:

- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen bzw. sogenannten Fiebersyndromen oder mit einem vermuteten Zusammenhang mit autoinflammatorischen Syndromen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit gastrointestinalen und mukokutanen Syndromen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit vermutlicher immunpathologischer Ätiologie
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren: Medikamente, vermutete Zusammenhänge mit Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen
- aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Infektionen
- weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit genetischem Hintergrund
- weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren

Tabelle 7: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen bzw. sogenannten Fiebersyndromen oder mit einem vermuteten Zusammenhang mit autoinflammatorischen Syndromen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Morbus Adamantiades- Behçet (Morbus Behçet)	aU	Alli et al. 2009 Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Baccaglini et al. 2011 Berk et al. 2008 Borlu et al. 2006

		Field et al. 2003 Ghate et al. 1999 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Kaneko et al. 2011 Kötter et al. 2012 Livneh et al. 1996 Löhner et al. 2011 Mays et al. 2012 Mendes et al. 2009 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Oh et al. 2009 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008b
CAPS, insbesondere Muckle- Wells-Syndrom	aU / RAS	Berthelot et al. 1994 Schedel et al. 2011
FMF	RAS Anteil an Patienten mit RAS bei FMF geringer als bei PFAPA, jedoch Anteil an Patienten mit Mb. Adamantiades-Behçet bei FMF höher als bei PFAPA	Berkun et al. 2011 Livneh et al. 1996 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2008
HIDS	aU	Braun-Falco et al. 2011 Huemer et al. 2006 Koyfman et al. 2013 Löhner et al. 2011 van der Hilst et al. 2008 Scully et al. 2008
PAPA	aU	Scully et al. 2008
PFAPA	RAS familiäre Häufung der Erkrankung PFAPA lassen genetischen Hintergrund vermuten (Cochard et al. 2010)	Adachi et al. 2011 Altenburg et al. 2012 Ataş et al. 2003 Baccaglioni et al. 2011 Braun-Falco et al. 2011 Caorsi et al. 2010 Cazzato et al. 2013 Feder et al. 2010 Femiano et al. 2008 Field et al. 2003 Jurge et al. 2006 Koyfman et al. 2013 Kyvsgaard et al. 2012 Lee et al. 1999 Messadi et al. 2010 Padeh et al. 2008 Pinto et al. 2006

		Schedel et al. 2011 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008b Vigo et al. 2012 Wurster et al. 2011
TRAPS	RAU	Saulsbury et al. 2005 Schedel et al. 2011 Scully et al. 2008 Scully et al. 2008a
Toll-like Rezeptor- vermittelte Erkrankung (ausgelöst durch PAMPs)	RAU PAMPs in Verbindung mit verschiedenen pathogenen und kommensalischen Mikroorganismen	Hietanen et al. 2012

Tabelle 8: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit gastrointestinalen und mukokutanen Syndromen (vgl. Altenburg et al. 2012)

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

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

Tabelle 9: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit vermutlicher immunpathologischer Ätiologie

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

--	--	--

Tabelle 10: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit hämatologischen Ursachen und Mangelerscheinungen (vgl. Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Agranulozytose	RAS	Altenburg et al. 2012 Eversole 1994
Langerhans-Zell-Histiozytose	aU	Mortarello et al. 2006
Chronische natural killer cell Lymphozytose	aU	Rabbani et al. 1999
Non-Hodgkin Lymphom	MAS	Altenburg et al. 2012 Richards et al. 2000
Eisen-, Folsäure, Vitamin B1-, B2-, B6- und B 12- Mangel	aU Vitamin-B-12-Substitution verbessert RAS nicht (Baccaglini et al. 2011; Jurge et al. 2006). Hämatologische Defizite (Eisen-, Hämoglobin-, Folsäure, Vitamin B 12- Mangel) sind bei RAS signifikant erhöht (Meta-Analyse ; Chen et al. 2015)	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Jurge et al. 2006 Weusten et al. 1998

Tabelle 11: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (vgl. auch Altenburg et al. 2012; Legal et al. 2013)

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

Reaktive Arthritis	RAS	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Hornstein 1998 Livneh et al. 1996 Messadi et al. 2010 Scully et al. 2008
Rezidivierende Polychondritis (assoziiert mit rheumatischen, Autoimmunerkrankungen oder Myelodysplasie)	aU	Francès et al. 2001 Kötter et al. 2006
Sarkoidose	aU	Altenburg et al. 2012
Sweet's Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)	RAS	Altenburg et al. 2012 Jurge et al. 2006 Messadi et al. 2010 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b

Tabelle 12: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren:
Medikamente, vermutete Zusammenhänge mit Nahrungsmitteln, weiteren Stoffen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Cotrimoxazol (Trimethoprim & Sulfamethoxazol)	aU	Özkaja 2013
Imiquimod lokale Applikation an der Lippe	aU	Chakrabarty et al. 2005
Interferon-alpha (bei Therapie der chronischen viralen Hepatitis)	aU	Dalekos et al. 1998
Methotrexat	aU	Talacko et al. 2010
NSAID	aU	Hasan et al. 2009 Jurge et al. 2006 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003
Naproxen	aU	Özkaja 2013
Sirolimus (mTOR-Inhibitor)	aU	Habib et al. 2010 Ibañez et al. 2007 Sonis et al. 2010
Temsirolimus (Calcineurin-Inhibitor)	aU	De Masson et al. 2011 Habib et al. 2010
weitere Medikamente:	RAU	Natah et al. 2004

Captopril Gold-Salze Nicorandil Niflumic acid Phenindione Phenobarbital Piroxicam Natriumhypochlorid		Scully et al. 2003
Natriumlaurylsulfat	RAU	Herlofson et al. 1996
Nahrungsmittelunverträglichkeit	RAS	Eversole 1994 Natah et al. 2004 Scully et al. 2003 Wardhana 2010
Erhöhte Quecksilberkonzentration	aU	Al-Saleh et al. 2011

Tabelle 13: Aphthoide Läsionen im Zusammenhang mit Infektionen

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Infektion mit Coxsacci-Virus A16 (Hand-Fuß-Mund-Krankheit)	aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Hornstein 1998 Saoji 2008
Infektion mit Helicobacter pylori	aU z. T. widersprüchliche Ergebnisse: weniger aU insbesondere nach H. pylori-Eradikation und damit verbessertem Vit.-B-12-Spiegel H. pylori signifikant häufiger in aphthoiden Ulzerationen am lymphatischen Gewebe des Rachens, aber auch vereinzelt in aU der oralen Mukosa H. polyri Infektion steht in Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von RAS (Meta-Analyse; Li et al. 2014)	Elsheikh et al. 2005 Taş et al. 2013

	<p>kein Zusammenhang zwischen H. pylori-Infektion der Mundhöhle und RAS (Fritscher et al. 2004, Iamaroon et al. 2003, Shimoyama et al. 2000, Victória et al. 2003)</p> <p>Serum IgG Antikörper gegen H. pylori unterschieden sich nicht signifikant zwischen RAS- und positiven Kontrollpatienten mit H. pylori, daher offenbar kein ätiologischer Zusammenhang zwischen H. pylori-Infektion und RAS (Porter et al. 1997;)</p>	
HIV-Infektion	aU	<p>Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Ficarra 1997 Field et al. 2003 Flaitz et al. 1996 Greenspan et al. 1996 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Livingston et al. 1997 Magalhães et al. 2001 Messadi et al. 2010 Natah et al. 2004 Ramos-Gomez 2002 Scully et al. 2003 Scully et al. 2008b</p>
Infektion mit HHV-8; CMV; EBV; HPV; HSV-1	RAU	<p>Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Eversole 1994 Field et al. 2003 Hornstein 1998 Jurge et al. 2006 Lin et al. 2005 Natah et al. 2004 Sun et al. 1998</p>
Infektion mit Rickettsien (Rickettsia africae; African tick bite fever)	aU	Jensenius et al. 2003

Persistierende Infektion mit Streptokokkus sanguis / Immunreaktion Häufung von HLA-A2 und -Bw44	RAS	Domingue et al. 1997
Lues (Stadium I)	aU	Messadi et al. 2010
Tuberkulose	aU	Eng et al. 1996

Tabelle 14: Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit genetischem Hintergrund

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Barth-Syndrom (X-chromosomal rezessive TAZ-Genmutation; dilatatorische Kardiomyopathie, Neutropenie, skelettale Myopathie)	aU	Marziliano et al. 2007
Familiäre Häufung von HLA-Haplotypen (A*03B*07DRB1*13)	RAS	Albanidou-Farmaki et al. 2008
Fanconi-Anämie autosomal rezessive Erkrankung (aplastische Anämie, angeborene Fehlbildungen renaler, kardialer, skelettaler Strukturen und der Haut und erhöhte Disposition für maligne Erkrankungen)	RAU	Otan et al. 2004
erhöhtes HLA-2, -B12, -B51, -Cw7 HLA-DR2, -DR4, -DR5, -A28, -DR7, -MT3 in jeweils bestimmten Patientengruppen	RAS	Natah et al. 2004
erhöhtes HLA-A33, HLA-B35 in jeweils bestimmten Patientengruppen	RAS	Wilhelmsen et al. 2009
erhöhtes HLA-B52 und HLA-B44 in jeweils bestimmten Patientengruppen	RAS	Jaber et al. 2001
Genpolymorphismus ACE-I/D	RAS	Karakus et al. 2013
Genpolymorphismus IL-1 β und IL-6	RAS	Bazrafshani et al. 2002 Guimarães et al. 2006 Jurge et al. 2006 Guimarães et al. 2007 Yamamoto et al. 1994
Genpolymorphismus IL4	RAS	Kalkan et al. 2013

		Yamamoto et al. 1994
Genpolymorphismus IL-10, TNF α	RAS	Guimarães et al. 2007
erhöhter Serum-IL-8 Spiegel	RAS	Sun et al. 2004
Imerslund-Grasbeck Syndrom (rezessive Mutation der CUBN und AMN Gene, die Proteine zur Bildung d. Rezeptors für Vitamin B 12 bilden)	RAS Serum-Ferritin, Hämatokrit, erythrozytäres Folat, Serum-Vitamin B12 bei RAS signifikant verringert (Khan et al. 2013)	Broides et al. 2006
Nijmegen breakage Syndrom (genet. chromosomale Instabilität, Störung des NBN-Proteins, verantwortl. für Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen)	RAU	Gregorek et al. 2009
Morbus Urbach-Wiethe (Lipoid-Proteinose) (autosomal-rezessive Genodermatose mit amorphen hyalinen Ablagerungen in der Haut und Schleimhaut)	aU	Neto et al. 2010

Tabelle 15: Weitere aphthoide Läsionen im teils vermuteten Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen bzw. prädisponierenden Faktoren

Erkrankung	vorrangig beschriebener Typ aphthoider Läsionen; Anmerkungen	Referenzen
Erythema multiforme	aU	Altenburg et al. 2009 Talacko et al. 2010
Pemphigus vulgaris	aU	Talacko et al. 2010
Polyposis ventriculi	RAS	Pokupec et al. 2013
erhöhte Aktivität purinkataboler Enzyme (Xanthinoxidase, Adenosindeaminase) und Stickstoffmonoxid-Konzentration	RAU	Gurel et al. 2007
Stevens-Johnson-Syndrom	aU	Altenburg et al. 2009
Trauma des oralen Epithels (z. B. durch Parafunktionen, Sauger / Flaschennahrung,	RAS / aU	Altenburg et al. 2009 Altenburg et al. 2012 Aminabadi 2008

Rachentamponade bei HNO-Operationen, Stress, auch: Angststörungen)		Baad et al. 2012 Erkalp et al. 2010 Gallo et al. 2009 McCullough et al. 2007 Natah et al. 2004 Pedra et al. 1996 Peretz 1994 Scully et al. 2003 Victória et al. 2005
Wegener´sche Granulomatose	(selten) aU	Hornstein 1998 Stewart et al. 2007

3.4.3. Literaturrecherche: Differenzialdiagnosen

Die Literaturrecherche zum Thema Differenzialdiagnosen wurde im September 2014 von M. Hullmann mittels elektronischer Datenbankanalyse PubMed / Medline durchgeführt. Es wurden die bekannten Erkrankungen, die aphthenähnliche Veränderungen verursachen können, zusammen mit dem Begriff „oral“ gesucht (z.B. (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("erythema multiforme"[MeSH Terms] OR ("erythema"[All Fields] AND "multiforme"[All Fields]) OR "erythema multiforme"[All Fields])). Die Suche wurde auf aktuelle Publikationen der letzten zehn Jahre eingeschränkt. Bevorzugt wurden Übersichtsarbeiten selektiert. 20 Arbeiten wurden ausgewählt, die ausführlich das jeweilige Krankheitsbild darstellen oder überzeugendes Bildmaterial beinhalten, so dass sie vom behandelnden Kollegen herangezogen werden können.

Tabelle 16: Die häufigsten Krankheitsbilder, die mit ulzerierenden Mundschleimhautveränderungen einhergehen können und aufgrund ähnlicher Morphologie die Differenzialdiagnose der Aphthosis erschweren können

Pemphigus vulgaris	Autoimmunerkrankung, initiale Bläschenbildung, rasches Zerplatzen der Bläschen führt zu blutenden, schmerzhaften Ulzerationen, später schlaffe Blasenbildung mit Auftreten des Nikolski-Phänomens (Erzeugung von Blasen auf scheinbar gesunder Mucosa durch seitlichen Druck, bzw. Verschieblichkeit bestehender Blasen) [Femiano et al. 2005]
Hand-,Fuß-, Mundkrankheit	Infektionskrankheit (hauptsächlich Humanes Enterovirus 71 oder Cocksackievirus A16) , initiale Bläschenbildung, Übergang zu schmierig belegten und schmerzhaften Ulzerationen an der Mucosa der Wange, Zunge und harter Gaumen. Zusätzliches Exanthem palmar und plantar [Wong et al. 2010]
Herpes-simplex-Virusinfektionen (Mundfäule, Gingivostomatitis herpetica)	Infektionskrankheit (HSV-1) , beginnend mit hohem Fieber, anschließende schmerzlose Schleimhautschwellung, dann Bläschenbildung und schmerzhafte Schleimhautentzündung [Ardunio und Porter 2008]

HIV-Infektion	Infektionskrankheit (HI-Viren), Ulzerationen oftmals in Verbindung mit intraoralen Infektionen (Candidiasis, Haarzelleukoplakie) und Neoplasien (Kaposi Sarkom, Lymphome) [Umoru et al. 2012, Bodhade et al. 2011]
reaktive Arthritis	Autoimmunerkrankung bedingt durch Infektionen mit Chlamydien, typische Trias: Arthritis, Konjunktivitis, Urethritis, orale Ulzerationen, diese oft schmerzlos, palatinale Erosionen, Glossitis, Lingua geographica [Wu und Schwartz 2008]
Morbus Behçet	Autoimmunerkrankung, orale und genitale, schmerzhafte Ulzerationen, Erythema nodosum ähnliche Läsionen, Ulzerationen der Mundschleimhaut mit Minor Form (<10mm) und Major Form (>10mm), Uveitis, Arthritis und Arthralgien, Vaskulitiden, venöse Thrombose der unteren Extremitäten, Neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Hemiparese), gastrointestinale Ulzerationen [Eichhorn et al. 2013; Dalvi et al. 2012; Pleyer et al. 2012]
PFAPA-Syndrom (Marshall-Syndrom)	Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie des Kindesalters, Symptome: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis, Autoimmunerkrankung [Vigo und Zulian 2012]
Sweets Syndrome, akute neutrophile Dermatose	Leukozytose, Arthralgien, Fieber, schmerzhafte Hautläsionen (Papeln, Knoten, Plaque), orale Ulzerationen insbesondere bei medikamenteninduzierter Form [Cohen 2007; Marzano et al. 2013]
Tuberkulose	Infektionskrankheit (Mykobakterium tuberculosis), Auftreten im Kleinkindesalter als Primärinfekt im Bereich der Gingiva und der Tonsillenloge mit begleitender Lymphadenitis, bei Erwachsenen im Rahmen einer Lungentuberkulose auftretende Stomatitis tuberculosa ulcerosa, Zunge als bevorzugte Lokalisation [Kakisi et al. 2010]
Zyklische Neutropenie	Fieberschübe mit begleitender Granulozytopenie, 21 Tage wiederkehrend, erhöhte Infektionsneigung [Hümer und Hümer 2006]
Plattenepithelkarzinom	Typischerweise nicht schmerzhafte Ulzeration der Mundschleimhaut mit Größenprogredienz, Induration des umgebenden Gewebes [Kunkel et al. 2010]
Primäre Syphilis	Infektionskrankheit (Treponema pallidum) STI, am Ort der Invasion im Primärstadium Ausbildung eines harten Geschwürs (Ulcus durum), TPHA-Test als Screening-Test [Leuci et al. 2013]
GVHD	Organ- oder Stammzelltransplantation in der Anamnese, Palmoplantare Erytheme, maserartiger Ausschlag unter Beteiligung des Gesichts [Sundram 2014]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Autoimmunerkrankung, vermehrtes Auftreten von aphthoiden Läsionen bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn ohne direkte Assoziation zur Aktivität der Grunderkrankung. [Lankarani et al. 2013]

3.4.4. Literaturrecherche: Therapiestrategien

Die Literaturrecherche zu den Therapiestrategien bei Aphthen und aphthoiden Läsionen im Mund- und Rachenbereich wurde federführend von J. Jackowski mit Unterstützung von A. Altenburg durchgeführt. Mit Hilfe einer elektronischen Datenbankanalyse erfolgte die Identifikation von Publikationen, die sich mit der Therapie von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut auseinandersetzen. In der Tabelle 17 sind die verwendeten Suchbegriffkombinationen angegeben.

Als Beginn des Suchzeitraumes wurde der Januar 1985 und als Ende der September 2014 festgelegt. Zusätzlich erfolgte im März 2015 eine Recherche unter den Suchbegriff „aphthous“ mit einer Beschränkung auf systematische Reviews. Nach Ausschluss von Doppelnennungen unter den einzelnen Suchbegriffskombinationen wurden die Themen-zentrierten Publikationen nach Durchsicht der Titel auf 147 eingegrenzt. Die Bewertung dieser Abstracts erfolgte nach dem inhaltlichen Kriterium der Therapie von Aphthen und aphthoiden Ulzerationen im oropharyngealen Bereich.

Von den ausgewählten 147 Abstracts blieben nach Durchsicht im Hinblick auf inhaltliche und formale Einschlusskriterien 45 Titel übrig [36 Titel zur medikamentösen Therapie (davon ein Review, ein Titel zum Entspannungstraining), neun Titel zur Lasertherapie (davon ein Review)].

Tabelle 17: Suchbegriffe bzw. -kombinationen und Verknüpfungen sowie die Anzahl der Publikationen

Suchbegriffe Datenbank: Medline / PubMed	Verknüpfungen der Suchbegriffe und Kombinationen Limitierungen: <human>; <English>; <German> bis Erscheinungsjahr 2014	Anzahl der aufgefundenen Titel
	aphthous[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("treatment"[Subheading] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment"[MeSH Terms]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))	147

Tabelle 18: Reduktion der Häufigkeit des Auftretens und/oder der Anzahl der Aphthen

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobach- tungszeit	Proban- denzahl	Referenz
topisch	Triclosan 0,15% in 7,8% Ethanol / 4% Zinksulfat Triclosan 0,15% in 15,6% Ethanol/4%Zinksulfat	Fluorid-haltige Mundspüllösung Triclosan 0,15% in Propylenglycol	Aphthen-Anzahl in 43% ↓ Schmerz in 45% ↓ Aphthen-freie Tage ↑	6 W mit jedem Präparat	30	Skaare et al., 1996

topisch	2,5% Tetracain-Lsg. vs. Zahnpasta mit Amyloglucosidase und Gucoseoxidase	Placebozahnpasta Placebomundspülung.	Aphthen- u. Schmerz-freie Tage \uparrow ($> 40\%$; $p > 0,05$) \leftrightarrow Placebogruppe Enzymzahnpasta o.signif. Effekt \leftrightarrow Placebogruppe	10 W, dann TH-Tausch	57	Henricsson et al., 1985
systemisch	Prednisolon vs. Colchicin	keine	Schmerzen und Aphthen-Anzahl nach 3 M \downarrow ($p < 0,001$) ohne signif. Unterschied	3 M	17 Prednisolon 17 Colchicin	Pakfetrat et al., 2010
systemisch	Rebamipid	Placebo	Aphthen-Anzahl u. Schmerz in 65% \downarrow in der Placebogruppe in 36% \downarrow ($p < 0,01$) [MAB]	12 - 24 W	35	Masuda et al., 2003
systemisch	Azathioprin	Placebo	Aphthen-Häufigkeit (43% \rightarrow 11%) \downarrow [MAB]	2 J	73, m	Yazici et al., 1990

Tabelle 19: Hauptsächlich symptomatische Schmerzlinderung

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
topisch	Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluron-Gel	2,5% Hyaluron-Gel, 2% Lidocain-Lsg.	2 - 6 Std. nach Diclofenac-Hyaluron-Gel : Schmerz $\downarrow \leftrightarrow$ mit Hyaluron-Gel/Lidocain-Lsg. ($p = 0,01$)	8 Std.	60	Saxen et al., 1997
topisch	Silbernitratstift	Placebostift	Schmerzen \downarrow ab dem 1. Tag ($p < 0,001$)	7 T	85	Alidaee et al., 2005
topisch mit syst. Absorption	Minocyclin 0,2% in wässriger Lsg.	Tetracyclin 0,25% in wässriger Lsg.	Schmerzen \downarrow ab dem 2. Tag ($p < 0,05$)	10 T, dann TH-Tausch	16 (Minocyclin) 17 (Tetracyclin)	Gorsky et al., 2007

topisch mit syst. Absorption	Minocyclin 0,2% in wässriger Lsg.	Placebolösung	Schmerzen \searrow ab dem 2. Tag ($p < 0,05$)	10 T	18 (Minocyclin) 15 (Placebo)	Gorsky et al., 2008
------------------------------	-----------------------------------	---------------	---	------	---------------------------------	---------------------

Tabelle 20: Reduktion der Dauer der Erkrankung und Aphthengrösse

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
topisch	Amlexanox 5% in Paste	Placebopaste	Grösse und Erythem \searrow ($p < 0,05$)	4 T	32	Greer et al., 1993
topisch	Amlexanox 2mg	Placebotablette	Grösse und Schmerz \searrow an den Tagen 4 und 6 ($p < 0,001$)	6 T	104 (Amlexanox) 108 (Placebo)	Liu et al., 2006
topisch	Sucralfat-Lösung	Placebolösung	Häufigkeit und Dauer \searrow ($p = 0,003$ u. $p = 0,03$) [MAB]	3 M	40	Alposoy et al., 1999
topisch	5-Aminosalicylsäure 5% in Creme	Placebocreme	Dauer \searrow (7 vs. 11 T, $p < 0,01$) Schmerz \searrow ($p < 0,05$)	14 T	22	Collier et al., 1992
topisch	Dexamethason 0,1 % in Mundhaftpaste	Triamcinolon-acetonid 0,1% in Haftsalbe	Dauer \searrow ($p < 0,001$)	14 T	53 (Dexamethason) 37 (Triamcinolon-acetonid)	Al-Na'mah et al., 2009
topisch	Triamcinolonacetonid 0,1% in Haftsalbe	Phenytoin-Sirup	86,7 % \leftrightarrow 53,3 % Ansprechrate ($p = 0,01$) [MAB]	7 T	30 (Triamcinolon-acetonid) 30 (Phenytoin)	Fani et al., 2012

Tabelle 21: Therapie zur Reduktion der Dauer der Erkrankung und Aphthengrösse

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
-------------	-----------	-----------	--	------------------	---------------	----------

systemisch	Sucralfat	Placebolösung u. Antazidumlösung	Abheilzeit und Schmerzen \searrow (bei 80% d. Pat. \leftrightarrow 13% bei Placebo und 38% bei Antazidum) ($p < 0,001$)	2 J	21	Rattan et al., 1994
systemisch	Colchicin	Placebo	Aphthenzahl \searrow gegenüber Placebo ($p < 0,005$) [MAB]	4 M, dann TH-Tausch	169	Davatchi et al., 2009
systemisch	Pentoxifyllin	Placebo	Aphthengröße \searrow gegenüber Placebo ($p < 0,05$)	2 M	14 (Pentoxifyllin) 16 (Placebo)	Thornhill et al., 2007
systemisch	Zinksulfat vs. Dapson	Placebo	Zinksulfat u. Dapson: Aphthengröße \searrow und Aphthenzahl \searrow \leftrightarrow Placebo	3 M	15 (Dapson) 15 (Zinksulfat) 15 (Placebo)	Sharquie et al., 2008
systemisch	Daps	Placebo	Dauer, Aphthenzahl \searrow ($p < 0,001$) und Häufigkeit \searrow ($p < 0,01$) [MAB]	3 M	20	

Tabelle 22: Therapie zur Reduktion der Häufigkeit des Auftretens und/oder der Anzahl der Aphthen

Applikation	Wirkstoff	Kontrolle	Therapie-Effekt bei rezidivierenden oralen Aphthen	Beobachtungszeit	Probandenzahl	Referenz
systemisch	Cyclosporin-A	Colchicin	„Besserung der oralen Aphthosen“ (70% mit Cyclosporin-A vs. 20% mit Colchicin) ($p < 0,001$) [MAB]	16 W	47 (Cyclosporin) 49 (Colchicin)	Masuda et al., 1989
systemisch	Thalidomid	Placebo	Häufigkeit oraler Aphthen \searrow nach 4 Wochen ($p < 0,01$) [MAB]	24 W	96, m	Hamuryudan et al., 1998
systemisch	Interferon- α -2a	Placebo	Dauer und Schmerz \searrow (vs. Placebo) ($p < 0,02$ und $p < 0,01$) [MAB]	3 M	50	Alpsoy et al., 2002

systemisch	Etanercept	Placebo	Häufigkeit der Aphthen-Schübe und Aphthenzahl ↘ ($p < 0,0017$) [MAB]	4 W	40, m	Melikoglu et al., 2005
systemisch	Doxycyclin	Placebo	Häufigkeit neuer oraler Aphthen ↘ ($p = 0,04$) [MAB]	2 M	25 (Doxycyclin) 25 (Placebo)	Preshaw et al., 2007
systemisch	Clofazimin	Placebo und Colchicin	Häufigkeit oraler Aphthen ↘ ↔ Colchicin und Placebo	6 M	23 (Clofazim) 23 (Colchicin) 20 (Placebo)	de Abreu et al., 2009

Tabelle 23: Weitere Therapieoptionen

Therapie	Review	Probandenzahl	Therapie-Effekt	Referenz
Irsoglandine maleate		10	Bei Patienten mit Morbus Behçet verringert sich das Auftreten von aphthoiden Läsionen	Nanke et al., 2008
Irsoglandine maleate		-	Bei Patienten mit RAS ist Irsoglandine maleate eine effektive Therapie	Inui et al., 2010
Irsoglandine vs Famotidine		60 (Irsoglandine) 59 (Famotidine)	Irsoglandine u. Famotidine können zur Therapie von Patienten mit Magenulkus nach H.pylori Eradikationstherapie eingesetzt werden	Murakami et al., 2011
Irsoglandine maleate			Über die Regulation von E-cadherin und Claudin-1 werden durch Irsoglandine maleate TNF- α induzierte Unterbrechungen in der gingivalen epithelialen Schranke behoben	Fujita et al., 2012
Aloe Vera		40	Aloe Vera 2% Gel senkt bei Patienten mit RAS den Schmerz-Score und verkürzt die Ausheilungszeit	Babae et al., 2012
Acemannan		180	Acemannan zeigt bei Patienten mit RAU nicht den gleichen therapeutischen Effekt wie Triamcinolonacetonid 0,1%	Bhalng et al., 2013
Interferon alpha 2b		20	Interferon alpha 2b führte bei einigen Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet zur Besserung der Arthritis.	Hamuryudan et al., 1994
Colchicin und Dapson		55	Colchicin und Dapson	Lynde et al., 2009

			sind wirksame Therapien in der Behandlung von Patienten mit komplexen Aphthosen	
Entspannungstraining			Entspannungstraining führt zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit des Auftretens von RAS	Andrews et Hall, 1990
	25 Studien. Davon: - 22 Placebo-kontrolliert - 5 mit mehr als zwei Therapie-Armen - 3 mit zwei Therapie-Armen - 21 verschiedene Therapiestrategien wurden bewertet - Einschätzung eines niedrigen Bias-Risikos nur für 1 Studie		Keine eindeutig effektive systemische Therapie bei RAS	Brocklehurst et al., 2012

Tabelle 24: Laser-Therapie

Laser-Therapie	Review	Probanden-zahl	Ergebnisse	Referenz
Laser			Schmerzlinderung oder Schmerzausschaltung (bei RAU)	Colvard et Kuo, 1991
CO ₂ -Laser		15 mit Minor-Aphthen	Sofortige Schmerzlinderung (bei miRAS)	Zand et al., 2009
Nd:YAG-Laser vs Triamcinolon-acetonid 0,1%		28 mit Morbus Behçet	Laser-Therapie: Sofortige Schmerzlinderung, beschleunigte Wundheilung, weniger funktionelle Komplikationen	Arabici et al., 2009
CO ₂ -Laser			Schmerzlinderung bei Morbus Behçet und RAS	Demetriades et al., 2009
Low-level laser therapy (LLLT) vs topical corticoid agent		15 mit LLLT, 5 mit topischer Kortison-Therapie	Schmerzlinderung bei 75% unmittelbar nach der Laser-Therapie, kürzere Ausheilzeit (4 Tage) nach LLLT	De Souza et al., 2010
CO ₂ -Laser		10 mit 20 Minor-Aphthen (davon 10 als Placebo-Läsionen)	Förderung der Wundheilung (bei miRAS)	Zand et al., 2012

CO ₂ -Laser vs Placebo		25 mit Minor-Aphthen	Laser-Therapie: sofortige Schmerzlinderung, beschleunigte Ausheilzeit (bei RAS)	Prasad et Pai, 2013
Low-level laser therapy (LLLT)		30	Wirksame Schmerzlinderung und verkürzte Ausheilzeit	Aggarwal et al, 2014
Low-level laser therapy (LLLT)	Von 22 identifizierten Studien wurden 2 ausgewählt		Signifkante Schmerzreduktion und verkürzte Ausheilzeit (bei RAU)	Vale et al., 2015

3.5 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Insgesamt fanden 4 Sitzungen der Arbeitsgruppe zur Entwicklung der Leitlinie Aphthen und aphthoide Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut statt.

In der ersten Sitzung der Arbeitsgruppe (anwesend: Prof. Dr. J. Jackowski, Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen, PD Dr. F. P. Strietzel, Dr. J. S. Beck, MHA (KZBV)) am 30.05.2014 im Kurhaus Maritim, Bad Homburg v.d.H. anlässlich der 64. Jahrestagung der AG Kieferchirurgie bei der DGZMK wurden die Zielorientierung sowie die Schlüsselfragen und die endgültige Entwicklungsstufe der Leitlinie präzisiert und abgestimmt. Es wurde eine Nachnominierung (Herr PD Dr. Kallinich für Frau Dr. Ballauff für die DGKJ) bekannt gegeben. Eine Anfrage an etwaige Patienteninteressenvertretungen oder Selbsthilfegruppen bezüglich des Interesses an einer Mitarbeit sollte erneut gestellt werden. Von diesen Gruppierungen gab es in der Folgezeit keine Hinweise zur Teilnahme. Die LL sollte – sofern möglich – als S2k-Leitlinie entwickelt und publiziert werden. Die hierzu erforderlichen formalen Kriterien sollten zur nächsten Sitzung auf die praktische Umsetzbarkeit im gegebenen Rahmen überprüft werden. Die Leitlinie sollte pragmatisch und anwenderorientiert sein, um dem praktisch tätigen Zahnarzt und Facharzt Handreichungen i. S. eines Entscheidungsbaumes / Algorithmus bzw. eine Handlungsorientierung zu geben in Bezug auf die Diagnostik, die Entscheidung, wann ein Patient wohin zu überweisen sei (hier sollte insbesondere auf Fachabteilungen mit der Möglichkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit fokussiert werden) sowie ein Algorithmus zur Therapie.

Als Patientenzielgruppe wurden aufgeführt: Kinder, Jugendliche und Erwachsene, die unter Aphthen oder aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut leiden. Die Anwenderzielgruppe sind Zahnärzte und Ärzte (die einzelnen Fachgruppen sollten hierzu eine Präzisierung vornehmen).

An der zweiten Sitzung der Arbeitsgruppe am 23.09.2014 im Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Assmannshauer Str. 4-6, 14197 Berlin, Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie nahmen außer Prof. Dr. J. Jackowski, Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen, PD Dr. F. P. Strietzel, Dr. J. S. Beck, MHA auch PD Dr. T. Kallinich und Dr. Dr. M. Hullmann teil. An der grundsätzlichen Strukturierung der Leitlinie wurde festgehalten:

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

Themengebiete für die Literatursuche und Erstellung von Textentwürfen wurden festgelegt:

- Prof. Dr. Schmidt-Westhausen: Definition, Epidemiologie und Morphologie;
- Prof. Dr. Jackowski: Diagnostik;
- PD Dr. Strietzel: Präsenz im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen;
- Dr. Dr. Hullmann: Differenzialdiagnosen;
- Prof. Dr. Jackowski: Therapeutische Strategien: Medikationen, Methoden (z. B. Laser), positive und negative und / oder lokale und systemische Auswirkungen.

Im Anschluss sollten diese Textbausteine zu einer Textrohfassung zusammengefasst und sodann beim nächsten persönlichen Zusammentreffen der LL-Gruppe vorgetragen und diskutiert werden.

Die dritte Sitzung am 15.07.2015, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Assmannshauer Str. 4-6, 14197 Berlin, Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie fand unter Anwesenheit von Prof. Dr. J. Jackowski, Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen, PD Dr. F. P. Strietzel, Dr. J. S. Beck, MHA statt. Es wurden Präzisierungen und Nachnominierungen beteiligter Fachgesellschaften und ihrer Vertreter vorgenommen: PD Dr. Strietzel soll auf Wunsch von Dr. Dr. Jakobs / Präsident des BDO (an Prof. Dr. Jackowski herangetragen) als Vertreter des BDO fungieren.

Alle in der Konzeption zur LL vorgesehenen Textentwürfe der einzelnen Arbeitspakete lagen vor und wurden im Umlauf allen Beteiligten zur Kenntnis gegeben. Sie enthielten zusammenfassende und erläuternde Textbausteine, ggf. die Methodik der Literatursuche, Tabellen und Referenzen. Darüber hinaus wurde besprochen, dass eine Untergliederung der einzelnen Kapitel in Hintergrundtext mit Verweis auf die Literaturquellen und eigentliche Handlungsempfehlungen erfolgen soll. Die abstimmungsreifen Textfassungen aller

Arbeitspakete sollten bis zum 14.10.2015 vorliegen und am 15.10.2015 im Umlauf an die Beteiligten verteilt werden. Diese sollten die Texte sodann lesen und die Konsensusfindung vorbereiten.

Das vierte LL-Treffen fand am Montag, 02.11.2015 ab 10.00 in Berlin / CC3 / ORM – Dienstraum von Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen statt und wurde neutral und unabhängig moderiert durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Dr. C. Muche-Borowski.

Neben Prof. Dr. J. Jackowski, Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen, PD Dr. F. P. Strietzel, Dr. J. S. Beck, MHA nahmen Dr. Dr. M. Hullmann (DGMKG), Dr. A. Altenburg (DDG) und Prof. Dr. A. Laubert (DGHNOKHC) teil. Es fehlten entschuldigt: Prof. Dr. W. Weichert (DGP) und Prof. Dr. I. Kötter (DGIM).

Die Textfassungen aller Arbeitspakete war durch den Leiter der Leitlinienkoordinator zusammengestellt und am 29.10.2015 an alle eingeladenen Teilnehmer / Vertreter der Fachgesellschaften verschickt worden. Textfassungen der beiden entschuldigt fehlenden Eingeladenen (Prof. Dr. Weichert, Prof. Dr. Kötter) gingen am Morgen des Sitzungstages den Teilnehmern mit den entsprechenden Anmerkungen zu. Moderiert durch Frau Dr. C. Muche-Borowski wurden die Textfassung und die Empfehlungen Punkt für Punkt diskutiert. Stellungnahmen und Kommentare der Leitliniengruppe wurden durch Frau Dr. C. Muche-Borowski zusammengefasst, jeder Textabschnitt und jede Empfehlung wurde formal abgestimmt (**nominaler Gruppenprozess**). Die Anmerkungen von Frau Prof. Kötter und Herrn Prof. Weichert wurden dabei in der Diskussion berücksichtigt.

Das Ergebnis mündete in einer aktualisierten, konsentierten Textfassung, die im Mail-Umlaufverfahren den beteiligten Vertretern der Fachgesellschaften mehrfach zur Kenntnis bzw. ggf. zur Ergänzung oder Korrektur vorgelegt wurde. Rückmeldungen der Leitliniengruppe wurden in den Text eingearbeitet und erneut zur Kenntnisnahme/ Kommentierung an die Leitliniengruppe versendet, bis ein Konsens erzielt wurde (**Delphi-Verfahren**). Der finale Text wurde den Mandatsträgern am 20.06.2016 zur Zustimmung zugesandt und binnen einer Frist bis zum 25.06.2016 konsentiert. Hierbei fand bei allen Abstimmungen (Leitlinientext, Empfehlungen) folgendes Schema Anwendung:

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

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

3.6 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/ Organisationen stimmten der Leitlinie in der vorliegenden Form zwischen dem 7.10.2016 und dem 17.1.2017 zu.

4. Redaktionelle Unabhängigkeit

4.1 Finanzierung der Leitlinie

Alle Beteiligten trugen ihre Reisekostenaufwendungen selbst oder bekamen diese jeweils durch die entsendende Fachgesellschaft erstattet. Eine Finanzierung der Leitlinienarbeit erfolgte nicht.

4.2 Darlegung von und Umgang mit potentiellen Interessenkonflikten

Die Interessenkonflikterklärungen aller Mitglieder der Leitliniengruppe wurden schriftlich mit Hilfe des AWMF-Formblattes eingeholt, in einer Tabelle zusammengefasst (s. Anhang 1) und beim Leitlinienkoordinator hinterlegt. Es erfolgte zuerst jeweils eine Selbstbewertung durch die Mitglieder der Leitliniengruppe. Eine öffentliche Diskussion im Sinne einer Fremdbewertung der Interessenkonflikte innerhalb der gesamten Leitliniengruppe fand nicht statt. Die Bewertung der abgegebenen Interessenkonflikterklärungen der stimmberechtigten Mandatsträger wurde daher durch den Leitlinienkoordinator, Herrn Prof. Dr. med. dent. Jochen Jackowski, vorgenommen. Nach seiner Einschätzung wurde kein Mandatsträger mit Interessenkonflikt als befangen bewertet. Regulierungsmaßnahmen für einzelne Teilnehmer, z.B. in Form von Ausschluss in der Diskussion oder bei der Abstimmung, waren also nicht erforderlich. Eine Bewertung der Interessenkonflikterklärung von Herrn Prof. Dr. Jochen Jackowski erfolgte durch den 1. Vorsitzenden des AKOPOM, Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Urs Müller-Richter. Dieser bewertete Herrn Prof. Dr. Jochen Jackowski ebenfalls als nicht befangen und daher für die Tätigkeit als Leitlinienkoordinator als uneingeschränkt geeignet.

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

5. Verbreitung und Implementierung

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

6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Erstellungsdatum: November 2016

Nächste geplante Überarbeitung: November 2019

Ansprechpartner für die Aktualisierung:

Prof. Dr. med. dent. Jochen Jackowski (jochen.jackowski@uni-wh.de)

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

Priv.-Doz. Dr. Frank Strietzel (frank.strietzal@charite.de)

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie

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

ANHANG

Anhang 1: Erklärung über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der Interessenkonflikterklärungen werden beim Leitlinienkoordinator verwahrt.

Name	Vorname	Titel	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	Bewertung, ggf. Regulierungsmaßnahme
Altenburg	Andreas	Dr. med.	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Klinik für Dermatologie und Allergologie Akutklinik, Rehabilitation und Ambulanz Fachklinik, Bad Bentheim, Am Bade 1, 48455 Bad Bentheim; Städtisches Klinikum Dessau	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Ballauff	Antje	Dr. med. dent.	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	HELIOS Klinikum Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Beck	Jörg	Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV), Behrenstraße 42, 10117 Berlin	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Hullmann	Markus	Dr. med. Dr. med. dent.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Franz-Josef-	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der

											Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg	gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Jackowski	Jochen	Prof. Dr. med. dent.	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für ZMK-Heilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Alfred-Herrhausen-Straße 45, 58455 Witten	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Kallinich	Tilman	Priv.-Doz. Dr. med.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie, Sektion Rheumatologie und Autoimmunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Kötter	Ina	Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Asklepios Klinik Altona, 4. Medizin (Rheumatologie, Immunologie, Nephrologie) Paul-Ehrlich Strasse 1 22763 Hamburg; Robert Bosch KH Stuttgart; Universitätsklinikum Tübingen	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Laubert	Armin	Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Katholisches Krankenhaus Hagen, Klinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- u. Hals-Chirurgie, Universität Witten/Herdecke, Dreieckstrasse 15, 58097 Hagen	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.

Schmidt-Westhausen	Andrea Maria	Prof. Dr. med. dent.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Charité Universitätsmedizin Berlin, Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bereich Oralmedizin, zä. Röntgenologie und Chirurgie, Aßmannshauer Straße 4-6, 14197 Berlin	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Strietzel	Frank	Priv.-Doz. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Charité Universitätsmedizin Berlin, Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bereich Oralmedizin, zä. Röntgenologie und Chirurgie, Aßmannshauer Straße 4-6, 14197 Berlin	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
Weichert	Wilko	Prof. Dr. med.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Technische Universität München, Trogerstrasse 18, 81675 München	Es liegt kein Interessenkonflikt vor, der so schwerwiegend ist, dass der Mandatsträger die Entscheidungsfindung der gesamten Leitlinien-Gruppe bzw. für Dritte die Glaubwürdigkeit/Unbefangenheit dieser Leitlinie in Frage stellt.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) 5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft 6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft 7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung 8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten 9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre 												

Anhang 2: Literaturverzeichnis zum Leitlinienreport und zu den Ergebnissen der Literaturrecherchen.

Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract.* 2012; 21: 129-133.

Aggarwal, H, Singh, MP, Nahar, P, Mathur, H, Gv, S. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers - a sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(2): 218-221.

Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 158: 155-159.

Akay N, Boyvat A, Heper AO, Soykan I, Arica IE, Bektas M, Ensari A, Cokca F. Behçet's disease-like presentation of bullous pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31: 384-386.

Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet.* 2008; 35: 427-432.

Aleixo RQ, Scherma AP, Guimaraes G, Cortelli JR, Cortelli SC. DMFT index and oral mucosal lesions associated with HIV infection: cross-sectional study in Porto Velho, Amazonian region - Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2010; 14(5): 449-456.

Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 521-525.

Alli N, Gur G, Yalcin B, Hayran M. Patient characteristics in Behçet disease: a retrospective analysis of 213 Turkish patients during 2001-4. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 411-418.

Allison, P, Franco, E, Black, M, Feine, J (1998). The role of professional diagnostic delay in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology.* 1998; 34: 147-153.

Al-Mobeeriek A, Al Dosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Annals of Saudi medicine.* 2009; 29(5): 365-368.

Al-Na`mah ZM, Carson R, Thanoon IA. Dexamucobase: A novel treatment for oral aphthous ulceration. *Quintessence Int* 2009; 40: 399-404.

Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam. *Sci Total Environ.* 2011; 409: 3003-3015.

Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch dermatol* 2001; 138: 467-471.

Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 529-532.

Altenburg, A; El-Haj, N; Micheli, C, Puttkammer, M, Abdel-Naser, MB; Zouboulis, CC. (2014); The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(40): 665–673.

Altenburg A, Micheli CK, Maldini C, Mahr A, Puttkammer M, Zouboulis CC. [Clinical aspects and treatment of recurrent aphthous ulcers]. *Hautarzt.* 2012; 63: 693-703.

Altenburg A, Krahl D, Zouboulis CC. Non-infectious ulcerating oral mucous membrane diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 242-257.

Aminabadi NA. Recurrent aphthous stomatitis may be initiated by traumatic epithelial implantation and sustained by localized pathergic status. *Med Hypotheses.* 2008; 70: 522-524.

Andrews, VH, Hall, HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med.* 1990; 52(5): 526-535.

Arabici T, Kara C, Cicek Y. Relationship between periodontal parameters and Behçet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis. *J Periodontal Res.* 2009; 44: 718-725.

Arduino, PG, Porter, SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(2): 107–121.

Ataş B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabaş D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever: report of a Turkish child. *J Emerg Med.* 2003; 25: 383-385.

Axéll T. A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1975; 3(3):143-145.

Axéll T, Zain RB, Siwamogstham P, Tantiran D, Thampipit J. Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1990; 18(2): 95-99.

Baad RK, Jagtap K. The study of role of stress in children with behavior disorders and orofacial lesions. *J Contemp Dent Pract.* 2012; 13: 559-561.

Babae, N, Zabihi, E, Mohseni, S, Moghadamnia, AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan).* 2012; 9(4): 381-385.

Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, Rogers RS. Urban legends series: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2011; 17: 755-770.

Bhalang, K, Thunyakitpibal, P, Rungsirisatean, N. Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration. *J Altern Complement Med.* 2013; 19(5): 429-434.

Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun.* 2002; 3: 302-305.

Berk DR, Bayliss SJ. Neutrophilic dermatoses in children. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 509-519.

- Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 467-472.
- Berthelot JM, Maugars Y, Robillard N, Pascal O, Stalder JF, David A, Prost A. Autosomal dominant Muckle-Wells syndrome associated with cystinuria, ichthyosis, and aphthosis in a four-generation family. *Am J Med Genet.* 1994; 53: 72-74.
- Blockmans D, Bossuyt L, Degreef H, van den Oord JJ, Knockaert D, Bobbaers H. Linear IgA dermatosis: a new cause of fever of unknown origin. *Neth J Med.* 1995; 47: 214-218.
- Bodhade, AS, Ganvir, SM, Hazarey, VK. (2011): Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci.* 2011; 53 (2): 203–211.
- Borlu M, Ukşal U, Ferahbaş A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006; 45: 713-716.
- Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 232-246.
- Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2006; 11(1): E33-39.
- Brocklehurst, P, Tickle, M, Glenny, AM, Lewis, MA, Pemberton, MN, Taylor, J, Walsh, T, Riley, P, Yates, JM. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD005411.
- Broides A, Yerushalmi B, Levy R, Hadad N, Kaplun N, Tanner SM, Chapelle Ade L, Levy J. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28: 715-719.
- Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 203-207.
- Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, Di Fede G, Lo Muzio L, Craxi A, Catassi C, Scully C. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis.* 2008; 40:104-107.
- Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, Di Marco V, Lo Muzio L, Sferrazza C, Scalici C, Craxi A, Carroccio A. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1529-1536.
- Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 579-584.
- Carpio E, Lopez V, Fardales V, Benitez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38(1): 126-131.
- Cazzato M, Neri R, Possemato N, Puccini R, Bombardieri S. A case of adult periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome associated with endocapillary proliferative glomerulonephritis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32 Suppl 1: 33-36.

Ceballos-Salobrena A, Aguirre-Urizar JM, Bagan-Sebastian JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(10): 523-526.

Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52 (2 Suppl 1): 35-37.

Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007; 35(2): 152-159.

Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. *Br Dent J.* 2015; 218: E8.

Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent.* 2013; 37: 307-308.

Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 191-194.

Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, Faouzi M, Hofer M. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1984-1987.

Cohen, Philip R. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 34.

Collier PM, Neill SM, Copeman PWM. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol.* 1992; 126: 185-188.

Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *JADA.* 1991; 122(6): 51-53.

Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988; 16(1): 58-60.

Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10: 933-939.

Dalvi, SR, Yildirim, R, Yazici, Y. Behçet's Syndrome. *Drugs.* 2012; 72(17): 2223–2241.

Darwazeh AM, Pillai K. Oral lesions in a Jordanian population. *Int Dent J.* 1998; 48(2): 84-88.

Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, Akhlaghi M, Foroozanfar MH, Barghamdi M, Noorolahzadeh E, Samadi F, Hadj-Aliloo M, Ghaznavi K, Ghaznavi K, Soroosh M, Khabazi A, Salari AH, Sharif SK, Karimifar M, Salessi m, Essalat-Manesh K, Nadji A, Shahram F. Colchicine versus placebo in Behçet`s disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumtol.* 2009; 19: 542-549.

Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Archives of Iranian medicine*. 2008; 11(2): 207-209.

Demetriades N, Hanford H, Laskarides C. General Manifestations of Behcet`s Syndrome and the Success of CO₂-Laser as Treatment for Oral Lesions: A review of the literature and case presentation. *Journal of the Massachusetts Dental Society*. 2009; 58(3): 24-27.

de Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 714-721.

de la Fuente-Fernández R, Rubio-Nazabal E, de la Iglesia-Martínez F. Guillain-Barré syndrome as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 437-438.

De Souza TOF, Martins MAT, Bussadori SK, Fernandez KPS, Tanji EY, Mesquita-Ferrari RA, Martins MD. Clinical Evaluation of Low-Level Laser Treatment for Recurring Aphthous Stomatitis. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010; 28(2): S85-S88.

Deconinck S, Boeke AJ, van der Waal I, van der Windt DA. Incidence and management of oral conditions in general practice. *Br J Gen Pract*. 2003; 53(487): 130-132.

De Masson A, Fouchard N, Méry-Bossard L, Dauendorffer JN. Cutaneous and mucosal aphthosis during temsirolimus therapy for advanced renal cell carcinoma: review of cutaneous and mucosal side effects of mTOR inhibitors. *Dermatology*. 2011; 223: 4-8.

Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1: 88-92.

Domingue GJ Sr, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 320-344.

Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Otley AR, Bousvaros A, Kugathasan S, Rosh JR, Keljo D, Carvalho RS, Tomer G, Mamula P, Kay MH, Kerzner B, Oliva-Hemker M, Langton CR, Crandall W. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51: 140-145.

Eguia A, Villarroel M, Martínez-Conde R, Echebarría MA, Aguirre JM. Adamantiades-Behçet disease: an enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: E6-11.

Eichhorn, A.; Siepmann, M.; Kirch, W. Medical care of patients with Behçet's disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138(25-26):1365–1368.

Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 804-808.

Eng HL, Lu SL, Yang C-H, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81: 415-420.

Erkalp K, Korkut YA, Meric A, Kahya V, Gedikli O, Su OK, Saitoglu L. Pharyngeal packing is a predisposing factor for postoperative aphthous stomatitis in nasal surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142: 672-676.

Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(10): 571-575.

Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 77: 555-571.

Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1976; 4(4):160-164.

Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behçet syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2012; 14(2): 75-78.

Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010; 99: 178-184.

Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109: 402-407.

Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37: 319-323.

Femiano, F, Gombos, F, Nunziata, M, Esposito, V, Scully, C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34 (8): S. 508–510.

Ferraz EG, Campos Ede J, Sarmiento VA, Silva LR. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.* 2012; 34: 485-488.

Ficarra G. Oral ulcers in HIV-infected patients: an update on epidemiology and diagnosis. *Oral Dis.* 1997; 3 Suppl 1:S183-189.

Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 949-962.

Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. Herpesviridae-associated persistent mucocutaneous ulcers in acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81: 433-441.

Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 173-179.

Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33: 129-132.

Fujita, T, Yumoto, H, Shiba, H., Ouhara, K, Miyagawa, T, Nagahara, T, Matsuda, S, Kawaguchi, H, Matsuo, T, Murakami, S, Kurihara, H. Irsogladine maleate regulates epithelial barrier function in tumor necrosis factor-alpha-stimulated human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res.* 2012; 47(1): 55-61.

Gallo C de B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64: 645-648.

Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Gonzalez-Garcia M. Prevalence of oral lesions in the 6-year-old pediatric population of Oviedo (Spain). *Med Oral.* 2002; 7(3):184-191.

Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 1-18.

Gorsky M, Epstein J, Raviv A, Truelove E. Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis. *Spec Care Dentist.* 2008; 28: 27-31.

Gorsky M, Epstein B, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatology Online Journal.* 2007; 13(2): 1-5.

Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet.* 1996; 348: 729-733.

Greenspan D, Komaroff E, Redford M, Phelan JA, Navazesh M, Alves ME, Kamrath H, Mulligan R, Barr CE, Greenspan JS. Oral mucosal lesions and HIV viral load in the women's interagency HIV study (WIHS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 25(1):44-50.

Greer RO jr, Lindenmuth JE, Juarez T, Khandwala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51: 243-248.

Gregorek H, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, Pietrucha B, Wakulińska A, Gozdowski D, Chrzanowska KH. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: e39-45.

Guimarães AL, de Sá AR, Victória JM, Correia-Silva JF, Pessoa PS, Diniz MG, Gomez RS. Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Dis.* 2006; 12: 580-583.

Guimarães AL, Correia-Silva Jde F, Sá AR, Victória JM, Diniz MG, Costa Fde O, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 2007; 52: 268-272.

Gurel A, Altinyazar HC, Unalacak M, Armutcu F, Koca R. Purine catabolic enzymes and nitric oxide in patients with recurrent aphthous ulceration. *Oral Dis.* 2007; 13: 570-574.

Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, Phelps RG, Saggat S, Cohen SR. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 91-94.

Hamurydan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 443-450.

- 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.
- Hasan AA, Ciancio S. Association between ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the emergence of aphthous-like ulcers. *J Int Acad Periodontol.* 2009; 11: 155-159.
- Healy CM, Carvalho D, Pearson JD, Thornhill MH. Raised anti-endothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA), in recurrent oral ulceration: modulation of AECA binding by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma). *Clin Exp Immunol.* 1996; 106: 523-528.
- Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice. *Acta Odontol Scand.* 1985; 43: 47-52
- Herlofson BB, Barkvoll P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand.* 1996; 54: 150-153.
- Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Kontinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med.* 2012; 41: 158-164.
- Hornstein, OP. [Aphthae and aphthous lesions of the mouth mucosa]. *HNO* 1998; 46: 102-111.
- Huemer, C.; Huemer, M. Periodic fever syndromes. *Z Rheumatol.* 2006; 65 (7): 595-598, 600-603.
- Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K. Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci.* 2003; 45: 107-110.
- Ibáñez JP, Monteverde ML, Diaz MA, Goldberg J, Turconi AF. Sirolimus in chronic allograft nephropathy in pediatric recipients. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 777-780.
- Inui, M, Nakase, M, Okumura, K, Nakamura, S, Tagawa, T. Irsogladine maleate in the management of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(2): 33-34.
- Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 184-187.
- Jensenius M, Fournier PE, Vene S, Hoel T, Hasle G, Henriksen AZ, Hellum KB, Raoult D, Myrvang B; Norwegian African Tick Bite Fever Study Group. African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1411-1417.
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 63-68.
- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12: 1-21.

Kakabadze T, Rukhadze N, Mshvidobadze K, Lomtadze M, Kandelaki G. Oral lesions in HIV-positive patients in Georgia. *Georgian medical news*. 2008; (165): 60-65.

Kakisi, K, Kechagia, AS Kakisis, IK, Rafailidis, PI, Falagas, ME. Tuberculosis of the oral cavity: a systematic review. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118 (2); 103–109.

Kalkan G, Yigit S, Karakus N, Baş Y, Seçkin HY. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. *Gene*. 2013; 527: 207-210.

Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behçet's Disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011; doi: 10.1155/2011/681956. Epub 2010 Nov

Karakus N, Yigit S, Kalkan G, Sezer S. High association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol Res*. 2013; 305: 513-517.

Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013; 23: 124-127.

Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1994; 22(4): 243-53.

Kötter I, Deuter C, Günaydin I, Zierhut M. MAGIC or not MAGIC--does the MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) syndrome really exist? A case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24 (5 Suppl 42): 108-112.

Kötter I, Xenitidis T, Fierlbeck G, Schanz S, Melms A, Horger M, Ernemann U, Deuter C. [Behçet's disease]. *Z Rheumatol*. 2012; 71: 685-696.

Kowalski, LP, Carvalho, AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2001; 37(1): 94-98.

Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, Chiang VW. A taste of periodic fever syndromes. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29: 842-848.

Kunkel M, Bengel W, Blume M, Boehme P, Buchholz GE, Follmann M, Frank M, Frerich B, Kreusser B, Löning T, Mohr P, Reichert TE, Remmerbach TW, Rumpf M, Schmidt J, Schütte U, Singer R, Stasche N, Wagner W, Wahl G, Weber A, Weingart D, Wenz HJ, Werkmeister R, Hertrampf K. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. *MKG-Chirurg*. 2011; 4(3): 206-212.

Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J, Veirum JE, Herlin T. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J*. 2012; 59: A4452.

Ladizinski, B, Lee, KC. Oral ulcers and targetoid lesions on the palms. *JAMA*. 2014; 311(11); 1152–1153.

Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 8571-8579.

- Leão JC, Gomes VB, Porter S. Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner. *Clinics (São Paulo)*. 2007; 62: 769-780.
- Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, Huang JL. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol*. 1999; 18: 207-213.
- Legal S, Behr M, Fanghänel J, Gosau M, Proff P, Reichert T. Aphthen und aphthoide Läsionen. *Dtsch Zahnärztl Z*. 2013; 68: 264-268.
- Leuci S, Martina S, Adamo D, Ruoppo E, Santarelli A, Sorrentino R, Favia G, Mignogna M. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. *Oral Dis*. 2013; 19 (8): 738–746.
- Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter polri infection: a meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2014; 18: 1553-1560.
- Lim AA, Leo YS, Lee CC, Robinson AN. Oral manifestations of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2001; 30(6): 600-606.
- Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect*. 2005; 7: 635-644.
- Lynde, CB, Bruce, AJ, Rogers, RS, 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol*. 2009; 145(3): 273-276.
- Livingston W, Stevens AW, Phelan J, Gregory N, Grossman ME. Major aphthous-like ulcers in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Cutis*. 1997; 59: 281-283.
- Livneh A, Zaks N, Katz J, Langevitz P, Shemer J, Pras M. Increased prevalence of joint manifestations in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 407-412.
- Löhner R, Eming R, Wolfrum N, Krieg T, Eming SA. [Autoinflammatory diseases as cause of wound healing defects]. *Hautarzt*. 2011; 62: 524-533.
- Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, Zhou H, Lin M, Shi J, Wang Z Zhang Y. An evaluation of the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomised, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102: 475-481.
- Maeda K, Okada M, Yao T, Sakurai T, Iida M, Fuchigami T, Yoshinaga K, Imamura K, Okada Y, Sakamoto K, Date H. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol*. 1994; 29(5): 577-582.
- Magalhães MG, Bueno DF, Serra E, Gonçalves R. Oral manifestations of HIV positive children. *J Clin Pediatr Dent*. 2001; 25: 103-106.
- Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110(1): e13-18.

Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28(4):173-177.

Marzano, AV, Ishak, RS, Saibeni, S, Crosti, C, Meroni, PL, Cugno, M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45(2): 202–210.

Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, Diegoli M, Pasotti M, Malattia C, Grasso M, Pilotto A, Porcu E, Raisaro A, Raineri C, Dore R, Maggio PP, Brega A, Arbustini E. Barth syndrome associated with compound hemizygoty and heterozygoty of the TAZ and LDB3 genes. *Am J Med Genet.* .A 2007; 143: 907-915.

Masuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet`s disease: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Drugs.* 2003; 4:19-28.

Masuda, K, Nakajima, A, Urayama, A, Nakae, K, Kogure, M, Inaba, G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989; 1(8647): 1093-1096.

Matranga D, Di Fede O, Paderni C, Albanese A, Pizzo G, Magro R, Compilato D, Campisi G. Demographic and behavioural profiles of patients with common oral mucosal lesions by a homogeneity analysis. *Oral Dis.* 2012; 18(4): 396-401.

Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 265-282.

McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 615-620.

McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco.* 2004; 6(4): 655-659.

Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Nikayin S, Jafari SM, Ghandehari Motlagh M, Shamshiri AR, Rezaei N. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10: 289-293.

Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behcet`s disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005; 32(1): 98-105.

Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009; 32: 178-188.

Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 281-290.

Miller MF, Ship, II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43(4): 532-537.

Mina S, Riga C, Azcurra AI, Brunotto M. Oral ecosystem alterations in celiac children: a follow-up study. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 1541-60.

Mortellaro C, Pucci A, Palmeri A, Lucchina AG, Berta M, Celeste A, Costantino S, Del Prever AB, Forni M. Oral manifestations of langerhans cell histiocytosis in a pediatric population: a clinical and histological study of 8 patients. *J Craniofac Surg.* 2006; 17: 552-556.

Murakami, K, Okimoto, T, Kodama, M, Tanahashi, J, Mizukami, K, Shuto, M, Abe, H, Arita, T, Fujioka. Comparison of the efficacy of irsogladine maleate and famotidine for the healing of gastric ulcers after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, controlled, prospective study. *Scand J Gastroenterol,* 2011; 46(3): 287-292.

Nanke, Y, Kamatani, N, Okamoto, T, Ogiuchi, H, Kotake, S (2008). Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behçet's disease: an open-label, single-centre study. *Drugs. R D.* 2008; 9(6): 455-459.

Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33: 221-234.

Neto SS, Batista JD, Durighetto Jr AF. A case of recurrent ulcerative lesions in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 48: 654-655.

Nittayananta W, Jealae S, Chungpanich S. Oral lesions in Thai heterosexual AIDS patients: a preliminary study. *Br Dent J.* 1997; 182(6): 219-221.

Özkaya E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: e51-58.

Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e208-212.

Olszewska M, Sulej J, Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 332-334.

Otan F, Açikgöz G, Sakallioglu U, Ozkan B. Recurrent aphthous ulcers in Fanconi's anaemia: a case report. *Int J Paediatr Dent.* 2004; 14: 214-217.

Owotade FJ, Shiboski CH, Poole L, Ramstead CA, Malvin K, Hecht FM, et al. Prevalence of oral disease among adults with primary HIV infection. *Oral Dis.* 2008; 14(6): 497-499.

Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 358-360.

Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, Basir-Shabestari S. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med.* 2010; 33(3):E189-195.

Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, Yesildal N, Anul H, Aydogan I, Cetinkaya R, Kavak A. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis.* 2006; 12(6): 553-558.

Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ, Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89(3): 299-304.

Pedra C, Terra CM, Ejzenberg B, Baldacci ER, Okay Y. Oral palatine ulcers of a traumatic nature in infants: Bednar's aphthae. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996; 35: 39-49.

Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis.* 2008; 14(4): 356-66.

Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1994; 18: 309-312.

Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 35-39.

Pleyer, U., Hazirolan, D., Winterhalter, S., Stubiger, N. (2012): Behçet's disease - ophthalmological and general aspects part I. Etiology, pathogenesis and diagnostics. In: *Ophthalmologie.* 2012; 109 (11): 1129-1141.

Pokupec JS, Lukenda DB. Comorbidity of recurrent aphthous stomatitis and polyposis ventriculi. *Coll Antropol.* 2013; 37: 297-299.

Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. Serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 325-328.

Porter SR, Scully C, Standen GR. Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 178-180.

Prasad RS, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2013; 116(2). 189-193.

Preshaw PM, Grainger P, Bradshaw MH, Mohammad AR, Powala CV, Nolan A. Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of recurrent oral aphthous ulceration: a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 236-240.

Rabbani GR, Phyliky RL, Tefferi A. A long-term study of patients with chronic natural killer cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 1999; 106: 960-966.

Ramos-Gomez F. Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Dis.* 2002; 8 Suppl 2: 49-54.

Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment or recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994; 236: 341-343.

Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000; 28(5): 390-398.

Reichart PA. Chronisch-rezidivierende Aphthen. Wissenschaftliche Stellungnahme. Dtsch Zahnärztl Z. 2005; 60: 6.

Richards A, Costelloe MA, Eveson JW, Scully C, Irvine GH, Rooney N. Oral mucosal non-Hodgkin's lymphoma – a dangerous mimic. Oral Oncol. 2000; 36: 556-558.

Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. Oral Dis. 2004; 10(6): 335-345.

Robinson NA, Porter SR. Low frequency of anti-endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. Ann Acad Med Singapore. 2004; 33 (4 Suppl): 43-47.

Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health. 2009; 9: 31.

Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. J Oral Pathol Med. 1990; 19(4): 170-176.

Saoji VA. Hand, foot and mouth disease in Nagpur. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008; 74: 133-135.

Saulsbury FT, Wispelwey B. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. J Pediatr. 2005; 146: 283-285.

Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula AKF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997; 84: 356-361.

Schedel J, Bach B, Kümmerle-Deschner JB, Kötter I. [Autoinflammatory syndromes/fever syndromes]. Hautarzt. 2011; 62: 389-401.

Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 200-207.

Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. Oral Dis. 2008; 14: 690-699.

Scully C, Hodgson T. Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008a; 106: 845-852.

Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008b; 46: 198-206.

Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94: 474-478.

Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, Karakani AM, Malekzadeh R, Shahram F. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. BMC Gastroenterology. 2009; 9: 44-49.

Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Med J*. 2008; 29: 734-738.

Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002; 29: 267-279.

Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. Helicobacter pylori in oral ulcerations. *J Oral Sci*. 2000; 42: 225-229.

Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74(4): 455-458.

Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(9): 558-566.

Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15(2): 89-97.

Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol*. 1996; 23: 778-781.

Sokumbi, O, Wetter, DA. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012; 51(8): 889–902.

Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer*. 2010; 116: 210-215.

Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, Migliorati C, Baughman R, Langford P, Katz J. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc*. 2007; 138: 338-348.

Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*. 1998; 27: 168-175.

Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33: 133-139.

Sundram, U. A review of important skin disorders occurring in the posttransplantation patient. *Adv Anat Pathol*. 2014; 21(5): 321–329.

Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ. The patient with recurrent oral ulceration. *Aust Dent J*. 2010; 55 (Suppl 1): 14-22.

Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of Helicobacter pylori on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2013; 42: 89-94.

Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007; 142: 463-470.

Tsang PC, Samaranayake LP. Oral manifestations of HIV infection in a group of predominantly ethnic Chinese. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28(3): 122-127.

Umoru D, Oviawe O, Ibadin M, Onunu A, Esene H. Mucocutaneous manifestation of pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in relation to degree of immunosuppression: a study of a West African population. *Int J Dermatol.* 2012; 51(3): 305–312.

van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A; International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87: 301-310.

Vale FA, Moreira MS, de Almeida FCS, Muller Ramalho K. Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers: A Systematic Review. *The Scientific World Journal.* 2015; Article ID 150412, 7 pages.

Victória JM, Correia-Silva Jde F, Pimenta FJ, Kalapothakis E, Gomez RS. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 494-497.

Victória JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 219-223.

Vigo G, Zulian, F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 52–55.

von Bernuth H, Knöchel B, Winkler U, Roesler J, Schlesier M, Gahr M. Immunodeficiency with recurrent pancytopenia, impaired maturation of B lymphocytes, impaired interaction of T and B lymphocytes, and impaired integrity of epithelial tissue: a variant of idiopathic CD4+ T lymphocytopenia? *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 381-384.

Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones.* 2010; 42: 236-240.

Weusten BL, van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med.* 1998; 53: 172-175.

Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75: 426-431.

Wolach B, Gavrieli R, Roos D, Berger-Achituv S. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections. *J Clin Immunol.* 2012; 32: 454-466.

Wong SSY, Yip CCY, Lau SKP, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect.* 2010; 138 (8): 1071–1089.

Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(1): 113–121.

Wurster VM, Carlucci JG, Feder Jr HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159: 958-964.

Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 727-735.

Yaşar S, Yaşar B, Abut E, Aşiran Serdar Z. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 12: 14-18.

Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, Yazici B, Somani S, Müftüoğlu A. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 322(5): 281-285.

Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *Journal of Oral Science.* 2000; 42(1): 5-9.

Zain RB, Razak IA. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989; 17(3): 148-149.

Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM, Arbabi-Kalati F. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci.* 2009; 24: 515-520.

Zand N, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fatemi SM, Shirkavand A. Promoting wound healing in minor recurrent aphthous stomatitis by non-thermal, non-ablative CO₂ ILaser therapy: a pilot study. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2012; 30(12): 719-723.

Anhang 3: Tabelle der verwendeten Abkürzungen

ACE-I/D	Angiotensin converting enzyme insertion / deletion gene
AECA	Anti-endothelial cell autoantibodies
AMN	Amnion associated transmembrane proteine-encoding gene
aU	aphthous ulceration
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CMV	Cytomegalie-Virus
CUBN	Cubilin-encoding gene
EBV	Epstein-Barr-Virus
F	Frauen
FMF	Familial mediterranean fever Familiäres Mittelmeerfieber
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom, Hyperimmunoglobulinämie D mit periodischem Fieber
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human leukocyte antigen
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HSV-1	Herpes-Simplex-Virus 1
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
LL	Leitlinie
J	Jahr
LLLT	Low-level laser therapy
M	Monat
MAGIC	Major aphthae, generalized inflamed cartilage / mouth and genital ulcers, inflamed cartilage
MAS	Major aphthous stomatitis
NR	Nichtraucher
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drugs; nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente
M	Männer
P	Prävalenz
PAD	Primäre Antikörper-Defizienz (Störung des Immunsystems mit verringerter Konzentration an sekretorischen und protektiven Immunglobulinen)
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PAPA	Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangraenosum, acne
PFAPA	Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis
PP	Punktprävalenz
R	Raucher
RAS	Recurrent aphthous stomatitis
miRAS	minor RAS
RAU	Recurrent aphthous ulcerations
ROU	Recurrent oral ulcerations
Std	Stunden
STI	Sexually transmitted infection
T	Tage
TAZ	Tafazzin codiert durch TAZ-Gen; exprimiert in Herz- und Skelettmuskulatur, beteiligt im Cardiolipin-Metabolismus
TH	Wechsel der Therapeutika in Studien mit cross-over Design
TPHA	Treponema pallidum hemagglutination assay
TRAPS	Tumor Nekrose Faktor Rezeptor-Assoziiertes periodisches Syndrom

VNTR	Variable number of tandem repeat
vs	versus
W	Wochen