

**Thema**

Aphthen und apthoide Läsionen

Aphthae and aphthous lesions

Hintergrund

Aphthen sind einzelne oder multiple, weißgelbliche, erhabene, lenticulär umschriebene, stecknadelkopf- bis münzstückgroße Schleimhautläsionen mit zentraler fibrinös-speckig belegter Erosion bis hin zur Ulzeration mit erythematösem entzündlichem Randsaum [4, 10]. Aphthen und apthoide Läsionen können primär als sogenannte solitäre Aphthen und die rezidivierende benigne Aphthosis auftreten aber auch orale Manifestation schwerwiegender Krankheitsbilder wie Morbus Behçet, HIV, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa sein. Die Behandlung in der zahnärztlichen Praxis wird im Wesentlichen die primären rezidivierenden Läsionen betreffen. Wir sprechen dann von rezidivierender benigner Aphthosis (RBA); Synonyme: habituelle Aphthen, chronisch rezidivierende Aphthen.

Die Ätiologie ist bei der rezidivierenden benignen Aphthosis unbekannt. Gelegentlich können Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Stress, lokale Traumata, Stoffwechselstörungen, Avitaminosen oder hormonelle Störungen z.B. auch während der Menstruation als Auslöser für einen Aphthenschub ausgemacht werden [2, 10, 16, 22]. Lokale virale oder bakterielle Infektionen sind definitionsgemäß nicht ursächlich [10, 16]. Wir unterscheiden drei verschiedene Typen der rezidivierenden benignen Aphthosis (Tab. 1) [2, 4, 9–11, 16, 20, 22, 25]:

- Typus Minor (Mikulicz)

Die Minor-Form ist mit 80–90 % die häufigste der rezidivierenden benignen Aphthosen und manifestiert sich an der nicht-keratinisierten oralen Mucosa von Wange, Lippe oder Zunge. Die Aphthosis vom Typ Mikulicz tritt



S. Legal

bis zu drei- bis sechsmal im Jahr auf, verläuft prognostisch günstig und ist unkritisch [2] (Tab. 1). Leicht brennende Schmerzen, Prickeln und ein Span-

Typ Minor (Mikulicz)	Typ Major (Sutton)	Typ Herpetiformis (Cooke)
Häufig; 90 % aller RBA (10–15 % der Bevölkerung)	Selten; 10 % aller RBA	Selten; weniger als 5 % aller RBA
Episodisch 3 – 6mal pro Jahr	Episodisch oder kontinuierlich auftretend	Episodisch auftretend
Kurzzeitig auftretend, Läsionen < 10 mm, narbenfreie Abheilung	Tiefe ulzerierende Läsion, z.T. bis in die Muskulatur hinein; > 10 mm, Abheilung unter Narbenbildung	Kurzzeitig auftretend, 1 – 2 mm große Läsionen, narbenfreie Abheilung
Wenige Läsionen, meist isoliert	Wenige bis zahlreiche Läsionen	Sehr viele Läsionen, kein Bläschenstadium
Spontane Heilung innerhalb von 7 – 10 Tagen	Langsame Abheilung über 2 – 4 Wochen	Spontane Heilung innerhalb von 7 – 10 Tagen
abklingende Schmerzen nach 3 – 5 Tagen	anhaltend sehr schmerzhaft, z.T. Lymphadenopathie	abklingende Schmerzen nach 3 – 5 Tagen
Alltagsleben meist nicht eingeschränkt	Alltagsleben stark eingeschränkt	Alltagsleben meist nicht eingeschränkt
Begrenzt auf die Mundhöhle	Mundhöhle, Pharynx/Larynx, selten Genitalschleimhaut	Begrenzt auf die Mundhöhle, meist Zungenrand

Tabelle 1 Morphologische Typen der rezidivierenden benignen Aphthosis und ihre klinische Manifestation [2, 10].

nungsgefühl sind die örtlichen Vorboten einer entstehenden Aphthosis. Nach 6 bis 24 Stunden etablieren sich eine oder mehrere bis zu 10 mm große, schmerzhafte Läsionen, die nach 4–10 Tagen spontan und narbenfrei vom Defektrand her abheilen und wieder epithelisieren [4, 10].

• Typus Major (Sutton)

Die Aphthosis vom Typ Major ist mit ca. 10 % aller rezidivierenden benignen Aphthosen dagegen selten. Die Läsionen sind größer als beim Minor-Typ und können tief bis in die Muskulatur ulzerieren. Sie liegen meistens an der labialen Schleimhaut, am weichen Gaumen, im Oropharynx und am Larynx, wodurch die Nahrungsaufnahme schmerzhaft eingeschränkt sein kann. Auch sind gelegentlich Manifestationen an der genitalen Schleimhaut möglich. Die Abheilung erfolgt unter – meist geringer – Narbenbildung nach ca. 2–4 Wochen [4, 10].

• Typus herpetiformis (Cooke)

Die sehr seltene (5 %) Aphthosis herpetiformis (Cooke) entspricht vom Verlauf weitgehend der Minor Form. Die Bezeichnung „herpetiformis“ beschreibt hier nur die Morphologie, Herpes-Viren sind nicht ursächlich beteiligt. Dementsprechend bilden sich am Zungenrand, selten in der gesamten Mundhöhle, zahlreiche, gruppierte, 1–2 mm große Aphthen, die ähnlich der Aphthosis Mikulicz unangenehm, jedoch ansonsten harmlos sind und ebenso ohne Narbenbildung abheilen [4, 10].

Die Diagnose wird überwiegend klinisch nach den oben beschriebenen morphologischen Kriterien gestellt. In der Zahnarztpraxis werden sich meistens Patienten mit einer rezidivierenden benignen Aphthosis vom Typ Minor (Mikulicz) vorstellen. Eine weiterführende Diagnostik wird bei großen, länger persistierenden Läsionen notwendig und zielt darauf ab, potenzielle, die Aphthosis auslösende Ursachen (Tab. 2) zu identifizieren und das Vorliegen eines Malignoms oder einer zugrunde liegenden Erkrankung auszuschließen. Es muss ein aphthenähnliche Läsionen hervorrufendes lokal infektiöses Geschehen z.B. durch Herpesviren aber auch ein Immundefizit in

Mangelzustände (Eisen, Vitamin B1, B2, B6, B12, Folsäure, Zink)
Zyklische Neutropenie
Immunologische Störungen, HIV
glutensensitive Enteropathien
Colitis ulcerosa
Morbus Crohn
Reaktion auf nichtsteroidale Antiphlogistika
Morbus Behçet

Tabelle 2 Potenzielles Auftreten von Aphthen oder aphthoiden Ulcera in Kombination mit Malabsorptionszuständen, Mangelzuständen, Arzneimittelunverträglichkeiten oder systemischen Erkrankungen [2, 16].

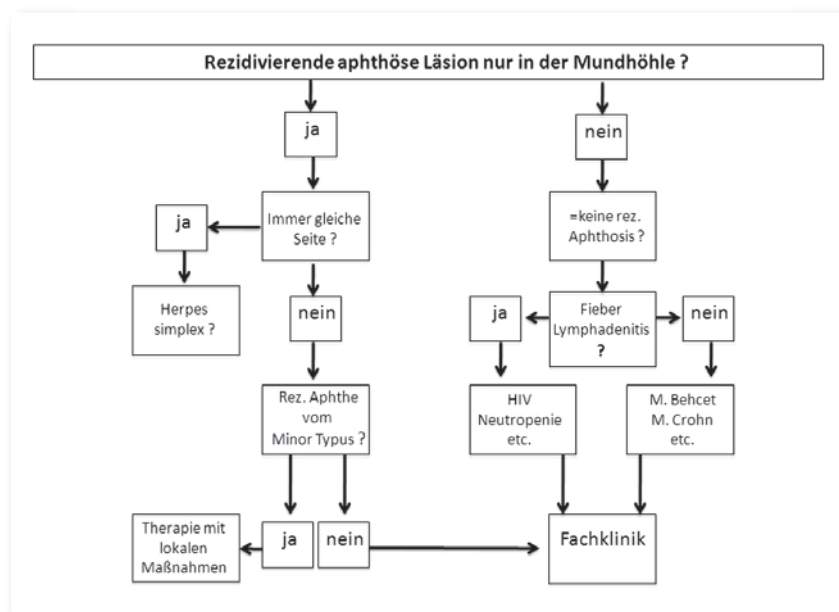


Abbildung 1 Schema zur Diagnostik bei rezidivierenden aphthoiden Läsionen in der Mundhöhle. Umzeichnung nach Scully und Porter [20].

Betracht gezogen werden [16]. Als wichtigste Differentialdiagnose ist der Morbus Behçet zu nennen, bei dem es sich um eine schwerwiegende Multi-system-Erkrankung handelt. Neben dem Leitsymptom einer oralen Aphthose, meist entsprechend dem Sutton- oder Cooke-Typ, zeigen sich häufig erst im Verlauf insbesondere genitale Ulzera sowie weitere entzündliche Manifestationen an Haut, Augen, Gehirn, Gastrointestinaltrakt, Nieren oder Gelenken. Hinzu kommen Allgemeinsymptome wie Fieber und Abgeschlagenheit [4, 10, 11, 16, 20]. Neben der lokalen

Organschädigung besteht die Gefahr von letalen Verläufen, weshalb die Behandlung schon bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Behçet unter stationären Bedingungen durchgeführt werden sollte [2, 4, 10].

Zur Abgrenzung von Malignomen sollte bei Persistenz einer Läsion über mehrere Wochen und insbesondere bei Größenprogredienz eine Biopsie erfolgen [16].

Die wichtigsten Differentialdiagnosen bei Vorliegen aphthoider Läsionen sind in Tabelle 3 aufgeführt [2, 4, 6, 8, 11, 17, 18]. Ein Flussdiagramm zur Diag-

Name der Erkrankung	Charakteristika/Symptome
Aphthen [4, 10]	Meist junge Patienten; keine Bläschen, keine Entzündungsparameter im Blutbild, auf Mundhöhle und Oropharynx beschränkt, glatt begrenzte Läsionen
Erythema multiforme [25]	Meist äußere Haut und intraorale Mucosa betroffen, Lippen geschwollen und blutverkrustet; dauert mehrere Wochen an; häufig medikamenteninduziert
Hand- Fuß-Mund- Krankheit [10]	Ansteckende Infektionskrankheit verursacht durch Coxsackie-Viren; Fieber, symmetrische Bläschenbildung, welche rasch zu schmierig belegten schmerzhaften Erosionen werden
Herpes simplex Virusinfektion [4, 10]	Erst Bläschenstadium, dann Ulcera
HIV-Infektion [16]	Aphthoide Ulcera können unabhängig von nekrotisierenden Ulcera auftreten
MAGIC Syndrom [16, 17]	Ulcera in Mund und an Genitalien sowie Chondritis
Morbus Behçet [4, 16, 20]	Orale und genitale Aphthen, sterile Pusteln, Erythema nodosum, Uveitis, Iridozyklitis mit Hypopyon, retinale Vaskulitis, Arthritis, Vaskulitis mit Thrombosen, Embolien und Aneurysmata, Kopfschmerzen, Meningoencephalitis, Fieber, Abgeschlagenheit
PFAPA Syndrom (Marshall Syndrom) [16, 18]	Periodisch Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Sinusitis, zervikale Adenitis
Primäre Syphilis [16]	Schmerzloses Primärlulkus, etwa Münzgröße, derb induriert
Pemphigus vulgaris [25]	Meist ältere Patienten; Blasenbildung mit dünnen blisterartigen Membranen, rasche Zerstörung der Blasen und Ulkusausformung, Autoimmunerkrankung
Morbus Reiter [16]	Conjunktivitis, Uveitis, Arthritis (Reiter Trias), Balanitis; aphthöse Ulcera in fast allen Körperregionen möglich; intraoral meist Zunge betroffen
Sweet's Syndrom / Akute febrile neutrophile Dermatose [6, 16]	Fieber, neutrophile Leukozytose, scheibenförmige oder vesikulöse/pustulöse exanthematische Plaque v.a. im Gesicht und Oberarmstreckseiten, aber auch in der Mundhöhle
Tuberkulose [8]	Fast immer in Kombination mit pulmonalen Beschwerden, die Läsion im Mund betrifft häufig die Zunge, ist morphologisch vielgestaltig, typisch sind umgebendes Erythem und Satellitenläsionen
Zyklische Neutropenie [16, 20]	Zyklische Verringerung von Neutrophilen alle 21 Tage; Fieber, kutane Abszesse, orale Ulcera, Entzündung des Respirationstraktes, Lymphadenopathie
Malignome [16]	Meist schmerzloses Ulcus, über längere Zeit persistierend, Größenprogredienz

Tabelle 3 Differentialdiagnosen aphthoider Läsionen.

nosestellung und Identifizierung möglicher Differentialdiagnosen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Da die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthosis unbekannt ist, lässt sie sich nicht kurativ behandeln. Die symptomatische Therapie beschränkt sich daher darauf

- den Schmerz lokal zu bekämpfen,
- die Wundheilung zu fördern,
- und, falls möglich, einer erneuten Aphthenbildung vorzubeugen.

Zur Therapie aphthoider Läsionen gibt es nur sehr wenige kontrollierte Studien. Viele Therapieansätze sind empirischer Natur. Dementsprechend existieren zahlreiche Vorschläge zur

Anwendung von Substanzen und Methoden (z.B. Laser-Therapie), deren Wirksamkeit und Sicherheit nicht nachgewiesen ist [1–3, 5, 10, 12–15, 19–21, 23, 24]. Eine Übersicht geben *Baccaglioni et al.* [2], *Scully, Porter* [20] und *Barrons* [3]. In der Zahnmedizin empfiehlt es sich, die topische (lokale) Applikation von Medikamenten zu bevorzugen (Tab. 4). Dazu zählen generell

- adstringierend (Tinctura myrrhae)
- antibiotisch (Tetracycline, Minocyclin)
- antiseptisch (Chlorhexidin, Triclosan)
- entzündungshemmend (Benzylamin-Hydrochlorid; Kortikosteroide)
- lokalanästhetisch (Lokalanästhetika)

wirkende Präparate. Treten die Aphthen nur sporadisch auf, sind Adstringentien wie Tinctura myrrhae indiziert [10]. Bei rezidivierendem Verlauf können täglich zwei- bis dreimal topisch chlorhexidinhaltige Gele oder kortikoidhaltige Salben wie Volon-A-Haftsalbe oder Dontisolon verabreicht werden [2, 10, 20]. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen hängt davon ab, die Salben postprandial aufzutragen und mit einer Watterolle eine Zeit lang abzudecken.

Örtliche Lokalanästhesie ist nur kurzfristig wirksam und kann zu Bissverletzungen durch Behinderung der oralen Feinmotorik führen. Dies kann auch die

Wirkstoffgruppe/Methode	Effekte/Nebeneffekte
Lokalanästhetika [2, 20]	(+) kurzfristige Schmerzlinderung
	(0) keine Auswirkung auf Heilungsverlauf und Frequenz des Auftretens
	(-) Sensibilisierung möglich, Bissverletzungen möglich
Kortikosteroide [2, 4, 10, 20]	(+) lindert Schmerzen, beschleunigt Wundheilung
	(0) keine Auswirkung auf Frequenz des Auftretens
	(-) Immunsuppression; begünstigt Pilzinfektionen
Benzylamin-Hydrochlorid [15, 16] (0,15 % Lösung)	(+) kurzfristige Schmerzlinderung
	(0) keine Auswirkung auf Heilungsverlauf und Frequenz des Auftretens
	(-) Taubheitsgefühl kann zu Bissverletzungen führen
Amlexanox [5]	(+) lindert Schmerzen, beschleunigt Wundheilung
	(0) mitunter Brennen an der Applikationsstelle
	(-) bisher nur in USA, Kanada erhältlich, keine Erfahrungen bei Kindern und älteren Patienten vorhanden
Chlorhexidin [1, 2, 5, 15, 20]	(+) beschleunigt Heilungsverlauf, reduziert Frequenz des Auftretens
	(0)
	(-) Einwirkzeit von Lösungen auf der Mundschleimhaut sehr kurz
Triclosan [2, 7, 20, 24] (Polychloriertes Phenoxyphenol)	(+) Schmerzlinderung, beschleunigt Heilung
	(0) als Konservierungsmittel in vielen Kosmetika und auch Zahnpasten zugesetzt, weit verbreitet
	(-) trägt zur Resistenzbildung von Bakterien bei, Strukturähnlichkeit mit Östrogenen; kann bei wiederholter langfristiger Anwendung endokrine Funktionen beeinträchtigen
Tetrazykline [2, 21]	(+) Schmerzlinderung umstritten, Beschleunigung der Wundheilung umstritten
	(0) widersprüchliche Studienergebnisse
	(-) topische wiederholte Anwendung leistet Resistenzentwicklung Vorschub, keine Anwendung bei Schwangeren, Stillenden, Kindern
Laser-Therapie [5, 24]	(+) in Fallstudien wird Schmerzreduzierung und beschleunigte Heilung beschrieben
	(0) mehrfache Anwendungen und Aufsuchen einer therapeutischen Einrichtung notwendig
	(-) keine kontrollierten Studien, daher Effizienz fragwürdig

Tabelle 4 Effekte und Nebeneffekte verschiedener Wirkstoffe und Methoden zur Therapie der rezidivierenden benignen Aphthose.

(Tab. 1-4, Abb. 1: M. Behr)

Gefahr von Benzylamin-Hydrochlorid- oder Triclosan-haltigen Präparaten sein, welche beide auch leicht anästhesierend wirken (Tab. 4). Mehrfach tägliche Mundspülungen mit Tetracyclinlösung

(5 ml Lösung einer 1%igen Lösung in Aqua dest.) werden im englischsprachigen Raum empfohlen [2, 20]. Die Wirkung ist umstritten [2, 10]. In der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen

sollten Antibiotika, um Resistenzentwicklungen keinen Vorschub zu leisten, nur bei Aphthen vom Major Typ verwendet werden, um eine Superinfektion der Läsion zu vermeiden [10].

Statement

- Bei auf die Mundschleimhaut begrenzten, schmerzhaften Läsionen handelt es sich in den meisten Fällen um rezidivierende benigne Aphthen [2, 4, 9, 10, 11, 16, 20, 22, 25].
- Länger persistierende Läsionen bedürfen einer weiteren Abklärung, ggf. mit Biopsie.
- Patienten mit Verdacht auf Morbus Behçet sollten stationär therapiert werden.
- Zur Therapie rezidivierender benigner Aphthen empfiehlt es sich zunächst auf die topische Anwendung eines chlorhexidinhaltigen Gels oder kortikoidhaltiger Salben, auch in Kombination, zurückzugreifen [2, 20]. Die Maßnahme zielt darauf ab, die Wundheilung zu beschleunigen und insbesondere den Schmerz zu lindern. Chlorhexidin hat den Vorteil Superinfektionen der Läsion vorzubeugen und auch bei wiederholter Anwendung lediglich harmlose Nebeneffekte (z.B. Mucosa-

verfärbung) zu haben. Die Maßnahmen reduzieren jedoch nicht die Häufigkeit des Auftretens von rezidivierenden benignen Aphthen.

- Die topische Anwendung von Antibiotika oder Analgetika sollte anhand der Empfehlungen in Tabelle 4 sorgsam abgewogen werden. DZZ

S. Legal, M. Behr, J. Fanghänel, M. Gosau, P. Proff, T.E. Reichert, Regensburg

Literatur

1. Addy M: Hibitane in the treatment of aphthous ulceration. *J Clin Periodontol* 1977;4:108–116
2. Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ et al.: Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011;17:755–770
3. Barrons RW: Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:41–50
4. Cawson RA, Odell EW: Diseases of the oral mucosa: non-infective stomatitis. In: Cawson RA, Odell EW (Hrsg.): *Oral Pathol Oral Med*, 8. ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York 2008, 220–241
5. Chadwick B, Addy M, Walker DM: Hexetidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulcerations and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83–87
6. Cohen PR: Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:1–34
7. Dann AB, Hontela A: Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 2011;31:285–311
8. Eng HL, Lu SY, Yang CH et al.: Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81, 415–420
9. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al.: Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:728–732
10. Hornstein OP: Nicht-infektiöse Entzündungen der Mundschleimhaut. Kap. 17: Durch Aphthen geprägte Erkrankungen. In: Hornstein OP (Hrsg.): *Erkrankungen des Mundes*. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln 1996, 313–323
11. Jurge S, Kuffer R, Scully C et al.: Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1–21
12. Khandwala A, Van Inwegen RG, Alfano MC: 5 % Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:222–230
13. Laa RV, Choquette LE, Feinn RS et al.: Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012;143:370–376
14. Liu C, Zhou Z, Liu G et al.: Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012;125:292–301
15. Matthews RW, Scully CM, Levers BG et al.: Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:189–191
16. Messadi DV, Younai F: Aphthous ulcers. *Dermatol Ther* 2010;23:281–290
17. Ng CS, Hogan P, McKenzie S et al.: Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage- MAGIC syndrome complicated by aneurismal aortitis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:221–223
18. Onderka CE, Ridder GJ: Periodische Fieberschübe und Halsschmerzen beim Kind. Kennen Sie das PFAPA-Syndrom? *Allgemeinartz* 2011;16:14–17
19. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemutla AK et al.: Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. A randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:356–361
20. Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2008, 46:198–206
21. Sharon-Buller A, Sela M: CO₂-laser treatment of ulcerative lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:332–334
22. Shashy RG, Ridley MB: Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000;21:389–393
23. Simonart T, Kabagabo C, De Maertelaer V: Homoeopathic remedies in dermatology: a systematic review of controlled clinical trials. *Brit J Dermatol* 2011; 165:897–905
24. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P: Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996; 23:778–781
25. Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ: The patient with recurrent oral ulceration. *Aust Dent J* 2010;55(Suppl1):14–22