

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-136 Apremilast

Stand: August 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Apremilast

[orale Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter II.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apremilast	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Apremilast ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt.“
Azathioprin ATC: L04AX 01 Azathioprin acis® 50 mg	Azathioprin acis 50 mg ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen zur Reduktion der Corticoid-Dosis oder bei Patienten, die Corticoide nicht vertragen bzw. bei denen mit hohen Dosen von Corticoiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: <ul style="list-style-type: none"> • [...] • schwere Manifestationen des Morbus Behçet • [...]
Prednison ATC: H02AB07 Prednison acis®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> • [...] • Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a) • andere Erkrankungen: z. B. Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei Penicillinbehandlung der Lues, schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Eosinophile Fasciitis, Lichen ruber exanthematicus, Epidermolysis bullosa hereditaria (DS: c bis a) • [...]
Prednisolon ATC: H02AB06 Prednisolon acis®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> • [...] • Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a) • andere Erkrankungen: z. B. Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei Penicillinbehandlung der Lues, schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Eosinophile Fasciitis, Lichen ruber exanthematicus, Epidermolysis bullosa hereditaria (DS: c bis a) • [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-136 (Apremilast)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	11
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNFi	tumour necrosis factor alpha inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation orale Aphthen/Behçet-Krankheit durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.06.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 314 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

Hatemi G et al., 2018 [1] & Leccese P et al., 2019 [3].

European League Against Rheumatism (EULAR)

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The objective of the current project was to update and improve the EULAR Recommendations for the management of BS in the light of the new studies, in addition to identifying the hitherto uncovered areas for future research. The target population for these recommendations includes all physicians and surgeons who are involved in the treatment of BS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- This 'Oxford system' was used for designating the level of evidence and strength of recommendation

Recommendations

Recommendation 1: mucocutaneous involvement

- Topical measures such as steroids should be used for the treatment of oral and genital ulcers. Colchicine should be tried first for the prevention of recurrent mucocutaneous lesions especially when the dominant lesion is erythema nodosum or genital ulcer. (*Level of evidence: IB; strength of recommendation: A*)
- Papulopustular or acne-like lesions are treated with topical or systemic measures as used in acne vulgaris. (*Level of evidence: IV; strength of recommendation: D*)
- Leg ulcers in BS might be caused by venous stasis or obliterative vasculitis. Treatment should be planned with the help of a dermatologist and vascular surgeon. (*Level of evidence: IV; strength of recommendation: D*)
- Drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, tumour necrosis factor-alpha inhibitors or apremilast should be considered in selected cases. (*Level of evidence: IB; strength of recommendation: A*)

Evidenz:

Several RCTs explored the efficacy of different immunomodulatory and immunosuppressive agents for mucocutaneous lesions. Colchicine was shown to be effective for genital ulcers and nodular lesions especially in women, but there was some controversy regarding its efficacy in oral ulcers (Quellen: 6-8) (...). Considering the safety and good tolerability of colchicine, the group agreed that it should be tried first in patients who have only mucocutaneous involvement. In patients who present with an acute exacerbation of mucocutaneous lesions, topical corticosteroids may help the rapid healing of these lesions. For patients whose lesions continue to recur despite colchicine, immunomodulatory or immunosuppressive drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNFis) or apremilast can be used (Quellen: 9–13). The choice of immunomodulatory or immunosuppressive drug in such patients would depend on individual patient characteristics regarding safety, the cost and availability of these agents in each country, and patient preferences. Uncontrolled observational evidence suggests that lactobacilli lozenges may be a safe alternative (Quelle: 14). Dapsone and azithromycin have also been tried with beneficial results (Quellen: 15, 16). Among the newer biological agents, interleukin (IL)-1 blockade with anakinra and canakinumab seems to provide a partial benefit in BS patients with mucocutaneous involvement, whereas IL-17 blockade with secukinumab was ineffective and IL-6 blockade with tocilizumab worsened mucocutaneous lesions (Quellen: 17–22). A very recent manuscript published after the preparation of these recommendations suggests that ustekinumab may also be beneficial (Quelle: 23) Management should be planned according to patients' preferences, depending on the burden of their mucocutaneous lesions weighed against the risk of adverse drug reactions with these agents. (...)

Referenzen aus Leitlinien

- 6 Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399–402.
- 7 Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686–92.
- 8 Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009;19:542–9.
- 9 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med Overseas Ed* 1990;322:281–5.
- 10 Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443–50.

- 11 Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467–71.
- 12 Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98–105.
- 13 Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med Overseas Ed* 2015;372:1510–8.
- 14 Tasli L, Mat C, De Simone C, et al. Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 Suppl 42):S83–6.
- 15 Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267–79.
- 16 Mumcu G, İnanç N, Özdemir FT, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2013;52:1561–6.
- 17 Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:69.
- 18 Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin Rheumatol* 2015;34:1293–301.
- 19 Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2016;35:1281–6.
- 20 Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013;120:777–87.
- 21 Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology* 2013;52:1923–4.
- 22 Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2015;34:1141–3.
- 23 Mirouse A, Barete S, Monfort J-B, et al. Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* 2017;82:41–6.

AWMF, 2016 [2].

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

Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Ziele dieser Leitlinie sind

- die klinische Differenzierung zwischen Aphthe, aphthoider und ulzeröser Läsion
- die Auflistung der häufigen und seltenen Differenzialdiagnosen zu den oropharyngealen Aphthen (Verwechslungsmöglichkeiten)
- die Zusammenfassung von Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum mit oropharyngealen Aphthen in Form rezidivierender Aphthen assoziiert sind
- die Darstellung aktueller therapeutischer Regime:
 - A. Generelle Empfehlungen
 - B. Lokalthherapie bei benignen oropharyngealen Aphthosen mit den drei klinischen Varianten vom Typus minor (Mikulicz), Typus major (Sutton) und Typus herpetiformis (Cooke), bei prämenstruellen Aphthen, bei der Aphthosis von HIV-positiven Patienten und bei den rezidivierenden oralen Aphthen des Morbus Behçet

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt. Aufgrund der limitierten Evidenz in vorliegenden Anwendungsgebiet, wurde diese Leitlinie ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

8. Therapeutische Strategien

Die Therapie von Aphthen ist symptomatisch ausgerichtet, weil die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthosis nicht geklärt ist.

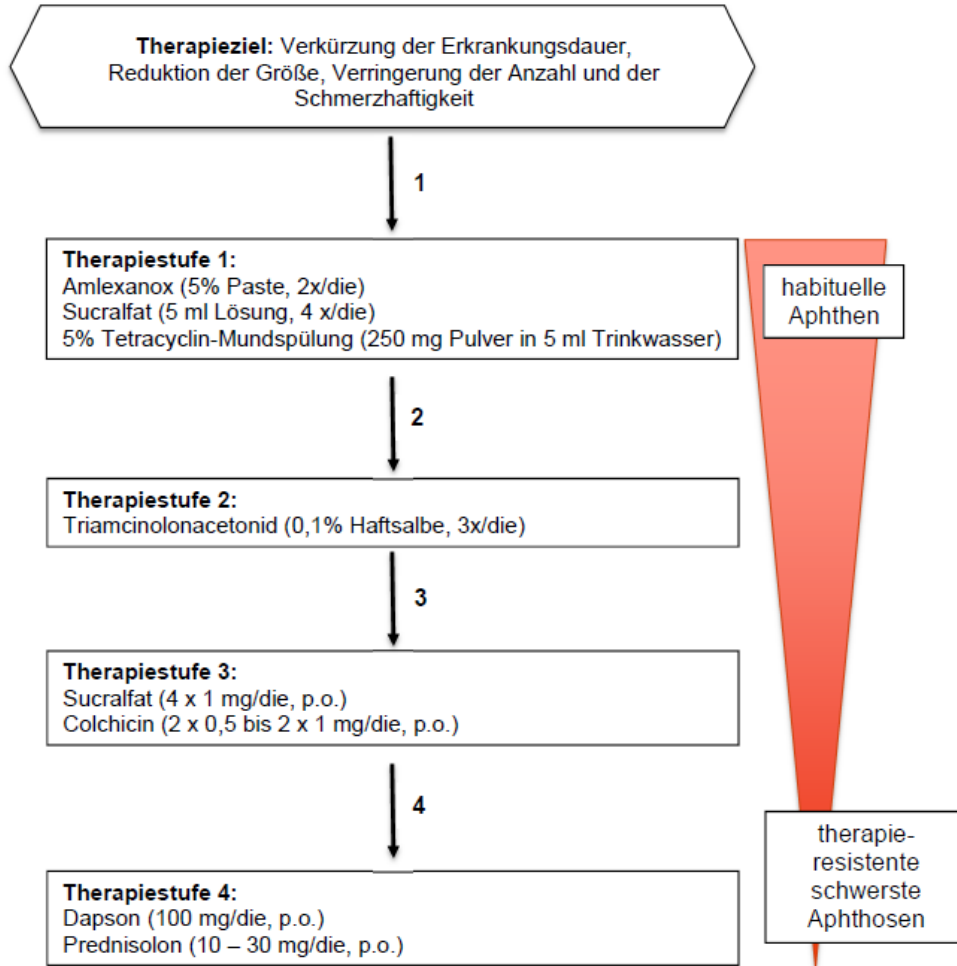
Die Behandlung von chronisch-rezidivierenden oropharyngealen Aphthen zielt ab auf die Schmerzlinderung, ein Nachlassen der aphthös bedingten funktionellen Einschränkungen, eine Reduzierung der Häufigkeit der Aphthenschübe und eine Abnahme des Schweregrades der Rezidive (**Übersicht 6 und 7**). Bei habituellen Aphthen stellen Lokalpräparate wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen die Therapie der Wahl dar. Bei extrem häufiger und die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränkender Rezidivneigung können systemische Behandlungen (z. B. mit Glukokortikoiden) in seltenen Fällen erforderlich werden. Bei komplexen Aphthosen werden lokale Maßnahmen und systemische Therapien (siehe **Übersicht 7**) angewandt. Therapieresistente und schwerste Aphthosen bei M. Behçet können mit Dapson oder Azathioprin oder Ciclosporin-A oder Interferon- α therapiert werden, in Ausnahmefällen kann die Anwendung eines TNF- α -Inhibitors erwogen werden. In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Kontrollierte Studien existieren vorwiegend für das Erwachsenenalter, ebenso ist die Indikation für Kinder und Jugendliche sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit im Einzelfall gesondert zu überprüfen. Die meisten anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use")¹. Eine unmittelbare Schmerzreduktion bei oropharyngealen Aphthen wird nach Anwendung eines CO₂- oder Nd:YAG-Lasers beobachtet. (...)

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

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

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

Übersicht 6: Therapieschema für rezidivierende Aphthen im Erwachsenenalter [nach (19)]



Übersicht 7: Therapiestrategien bei aphthösen Läsionen (farbcodiert wird jeweils zur Klassifikation die Erstlinientherapie dargestellt. Diese schließt jedoch nicht den Einsatz anderer Therapien aus.)

Klassifikation	Genese	Kausale Therapie	Topische symptomatische Therapie	Systemische Therapie	Chirurgische Therapie
Immunologische Kompromittierung (Tumor, HIV)	Störung der Schleimhautbarriere	Therapie von viralen und mykotischen Überlagerungen	Analgesie, Restitutio, Unterbindung neuer Aphthen: - Adstringentien (Tinct. Myrrhae bzw. Ratanhia), - topische Antibiotika (Tetracyclin, Minozyklin), - Antiseptika (Chlorhexidin, Triclosan), - antiinflammatorische Substanzen (topische Kortikosteroide), - Oberflächenlokanästhetika (16,19) - Irsoglandin Maleat (experimentell: zytoprotektiv) (21-24) - Aloe vera Gel (25,26) - Lasertherapie (27) - Psychotherapie (28)	Nur bei schwersten Aphthosen: z.B. Colchicin*, Dapson*, Glukokortikoid (Risiko-Nutzen-Abwägung bei Tumoren oder HIV) (20,21,29,30), bei M. Behçet: Azathioprin* (31), Ciclosporin A* (32), Interferon- α * (33)	Persistenz jedweder Läsion >2 Wochen: Inzisionsbiopsie/ Exzisionsbiopsie (7,19) Im Kindesalter nur in Ausnahmefällen
M. Behçet, MAGIC Syndrom, PFAPA Syndrom, Reaktive Arthritis	autoimmun				
Hämatologische Erkrankungen (Neutropenie, Anämie)	multifaktoriell				
Habituelle Aphthen/ Rezidivierende benignen Aphthosis (RBA)	idiopathisch	Nutrition			
Erkrankungen des GIT (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)	Störung der Schleimhautbarriere				
Malnutrition	Eisen-, Folsäure-, Vitamin B ₁ -, B ₂ -, B ₆ -, B ₁₂ -Mangel	Noxe ausschalten			
Gewebetraumatisierung - traumatische ulzeröse Läsion - chronisch-traumatische ulzeröse Läsion (morsicatio buccorum) - toxisch-irritative ulzeröse Läsion Medikamentenassoziierte ulzeröse Läsion	chemische, physikalische, biologische, psychosoziale Noxen			***Off-Label-Use** (siehe Kap. 8. Therapeutische Strategien, Fußnote 1, S. 11)	

starker Konsens (10/10)

Kernaussagen zur Therapie (Übersicht 7)

- Die Therapie ist symptomatisch, da die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthosis nicht geklärt ist.
- Bei habituellen Aphthen **sollten** Lokalpräparate als Erstlinientherapie wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen zur Anwendung kommen.
- Bei schwersten Aphthosen **sollten** lokale Maßnahmen und systemische Therapien (Sucralfat, Colchicin, Prednisolon) angewandt werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Einleitung einer systemischen (ggf. auch "Off-Label-Use") Therapie von hierin erfahrenen Pädiatern und bei Erwachsenen von hierin erfahrenen Fachärzten erfolgen.
- Therapieresistente und schwerste Aphthosen bei M. Behçet **können** mit Dapson oder Azathioprin oder Ciclosporin-A oder Interferon- α therapiert werden, in Ausnahmefällen **kann** der Einsatz eines TNF- α -Inhibitors erwogen werden. Bei zugrundeliegenden autoimmunologischen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen sollte sich die Therapie nach der weiteren Organbeteiligung richten.
- In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Für Kinder und Jugendliche sowie für die Schwangerschaft und Stillzeit **soll** die Indikation kritisch überprüft werden. Die anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use").
- Im Erwachsenenalter **soll** bei Läsionen, die länger als 14 Tage anhalten, eine Biopsie durchgeführt werden.

starker Konsens (10/10)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2019)
am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Behcet Syndrome"]
2	[mh "Oral Ulcer"]
3	[mh "Stomatitis, Aphthous"]
4	(Behçet* OR Behcet*):ti,ab,kw
5	(aphthous OR aphtous):ti,ab,kw NEAR (stomatitis OR ulcer*):ti,ab,kw
6	(aphtha* OR aphta* OR aphtosis OR apthosis):ti,ab,kw
7	("canker sores" OR "canker sore"):ti,ab,kw
8	(mouth OR oral):ti,ab,kw NEAR ulcer* :ti,ab,kw
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Jun 2014 to Jun 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	Behcet Syndrome[mh]
2	Oral Ulcer[mh]
3	Stomatitis, Aphthous[mh]
4	Behçet*[tiab] OR Behcet*[tiab]
5	(aphthous[tiab] OR aphtous[tiab]) AND (stomatitis[tiab] OR ulcer*[tiab])
6	aphtha*[tiab] OR aphta*[tiab] OR aphtosis[tiab] OR apthosis[tiab]
7	canker sores[tiab] OR canker sore[tiab]
8	(mouth[tiab] OR oral[tiab]) AND ulcer*[tiab]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR

#	Suchfrage
	publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	(#10) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	Behcet Syndrome[mh]
2	Oral Ulcer[mh]
3	Stomatitis, Aphthous[mh]
4	Behçet*[tiab] OR Behcet*[tiab]
5	(Aphthous[tiab] OR Aphtous[tiab]) AND (stomatitis[tiab] OR ulcer*[tiab])
6	Aphtha*[tiab] OR aphta*[tiab] OR aphtosis[tiab] OR aphthosis[tiab]
7	canker sores[tiab] OR canker sore[tiab]
8	(mouth[tiab] OR oral[tiab]) AND ulcer*[tiab]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al.** 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):808-818.
2. **Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK).** Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion) [online]. AWMF-Registernummer: 007-101. 11.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). [Zugriff: 12.06.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-101I_S2k_Aphthen_aphthoide-L%C3%A4sionen_2017-03.pdf.
3. **Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al.** Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):752-762.