

WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNG

Photodynamische Therapie in der Parodontologie

Viele Studien, wenig Evidenz

Gemeinsame Wissenschaftliche Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Prof. Dr. Peter Meisel, Prof. Dr. Thomas Kocher

Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Abteilung Parodontologie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Rotgerberstr. 8, 17 475 Greifswald

Stand November 2014

Einleitung

Parodontale Erkrankungen werden ausgelöst durch entzündliche Reaktionen des gingivalen Gewebes auf Bakterien, die auf der subgingivalen Zahnoberfläche als Biofilm – der dentalen Plaque – siedeln. Diese Entzündung führt zur Taschenbildung, zu Attachment- und Knochenverlust und endet möglicherweise im Zahnverlust. So sind in Deutschland unter den 65-74-jährigen 20% der Männer und 25% der Frauen komplett zahnlos (1). Parodontitis ist wohl die häufigste Infektionskrankheit und stellt wegen ihrer hohen Prävalenz eine gesundheitspolitische Herausforderung dar.

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Entzündungsreaktionen durch Risikofaktoren modifiziert werden. Der Biofilm mit seinen zahlreichen verschiedenen Bakterienspezies ist für die Auslösung wie für die Aufrechterhaltung der Entzündung verantwortlich. Plaqueentfernung und Reduzierung der infektiösen Zellen sind die klassischen und effektivsten Methoden der parodontalen Prophylaxe und Therapie. Unter besonderen Umständen werden zusätzlich Antibiotika eingesetzt. Zur Ergänzung des antibakteriellen Arsenal sind in der Parodontologie in den letzten Jahren einige Versuche unternommen worden, die antibakterielle photodynamische Therapie einzuführen, da dieses Konzept durchaus einen Zusatznutzen zur konventionellen Verfahrensweise zu versprechen scheint.

Weder die mechanische Entfernung von Plaque noch die Spülung mit Desinfektionslösungen ermöglichen eine komplette Eradikation des bakteriellen Reservoirs in den Zahntaschen. Das gleiche gilt für die lokal oder systemisch angewendeten Antibiotika, deren Konzentration im Sulkus kaum die für Biofilme erforderliche minimale Hemmkonzentration erreicht. Hinzu kommen die Probleme immer häufiger auftretender Resistenzen gegen bewährte Antibiotika, wodurch alternative antimikrobielle Verfahren attraktiv werden.

Das Konzept der photodynamischen Therapie (PDT) erscheint aus folgenden Gründen attraktiv:

- Photodynamische Therapie ist grundsätzlich geeignet, bakterielle Infektionen zu bekämpfen - insbesondere dann, wenn es sich um lokale Infektionen handelt (2). Zahlreiche In-vitro-Tests und Tierexperimente haben dies belegt.
- Bakterieneradikation an mechanisch schwer erreichbaren Nischen ist nahezu nicht möglich, wie z.B. in Furkationen, tiefen Invaginationen, Konkavitäten. Die Zahl von Lappenoperationen könnte so vermindert werden.
- Falls PDT den Biofilm in tiefen Resttaschen beseitigen kann, entfallen mechanische Nachbehandlungen mit der Gefahr von erhöhter Dentinsensibilität.
- Möglicherweise ist unter PDT das Risiko einer systemischen Bakteriämie geringer. Der parodontale Einfluss auf systemische Erkrankungen wie Diabetes oder kardiovaskuläre Krankheiten könnte so geringer sein.
- Wenn Resistenzen gegen die in der Parodontologie gebräuchlichen Antibiotika ein ernsthaftes Problem werden könnten, dann bietet sich PDT als Alternative an.
- Die Anzahl immunsupprimierter Patienten steigt zukünftig womöglich an.
- Die Bekämpfung sehr unterschiedlicher periopathogener Keime benötigt unterschiedliche Antibiotika, was bei Anwendung von PDT entfielen würde.

Wegen der leichten Zugänglichkeit für Wirkstoffe und für Lichtapplikatoren in den oralen Raum sind weitere Anwendungen der PDT für die Zahnheilkunde möglich (3). Naheliegend ist die Anwendung bei Periimplantitis (4), ferner auch bei Karies (5), endodontischen Infektionen (6), oralen Pilzkrankungen (7) und bei Leukoplakien und anderen Mucosa-Läsionen (8).

Antibakterielle Wirkung der PDT

Der photodynamische Effekt beruht auf der Tatsache, dass die Absorption von Licht durch verschiedene Farbstoffe diese in einen angeregten Zustand versetzt, der sich häufig durch

Fluoreszenz zu erkennen gibt. Überträgt der angeregte Farbstoff – der Photosensibilisator, engl. photosensitizer – seine Energie auf molekularen Sauerstoff, so gelangt dieser als Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) in einen Zustand hoher Reaktionsfähigkeit. Trotz seiner extrem kurzen Halbwertszeit von 4 μs vermag Singulett-Sauerstoff starke zytotoxische Effekte auszuüben, wobei Zellbestandteile aller Art, wie Organellen, Zellmembranen, Proteine, Nukleinsäuren usw. zerstört werden können. Das trifft auch auf alle Arten von Mikroorganismen zu, zu denen auch die periopathogenen Keime gehören. Davon leiten sich dann häufig gebrauchte Abkürzungen her wie aPDT oder PACT, antibakterielle photodynamische Therapie bzw. photodynamische antibakterielle Chemotherapie (9).

Für die praktische Anwendung photodynamischer Verfahren müssen einige Grundlagen beachtet werden:

- Das Spektrum des eingestrahlt Lichts (ob Laser, LED oder übliche Lampen) sollte im oder nah am Absorptionsmaximum des Farbstoffs liegen. Bei deren Auswahl ist zu bedenken, dass Licht kürzerer Wellenlänge energiereicher ist, Licht längerer Wellenlänge aber tiefer in Gewebe eindringen kann. Daher werden bevorzugt blaue Farbstoffe verwendet, die oberhalb von 600 nm absorbieren, wie z. B. Methylenblau (Abb. 1). Die Übereinstimmung von Farbstoff-Absorptionsspektrum und eingestrahlt Lichtwellenlänge zeigt Abbildung 2.
- Determinanten des phototherapeutischen Effekts sind der Absorptionskoeffizient des Farbstoffs, seine Konzentration am Zielort und die applizierte Lichtdosis. Letztere ist das Produkt aus Bestrahlungsstärke in W/m^2 und der Zeit in sec und wird in $\text{Ws}/\text{m}^2 = \text{J}/\text{m}^2$ angegeben. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit des Singulett-Sauerstoffs stoppt mit Abschalten der Lichtquelle jeder Effekt.
- Kritisch kann die Diffusion von Farbstoffen in tiefere Plaqueschichten sein. Während die Verteilung von Farbstofflösungen im oralen Raum selbst zu sonst unerreichbaren Orten unproblematisch erscheint, so ist diese für die derzeitigen Lichtapplikatoren fraglich.
- Plaque bzw. die Zielbakterien sollten möglichst selektiv den Sensibilisator binden bei nur geringer Beteiligung der umgebenden körpereigenen Zellen. Damit sollen mögliche zytotoxische Nebenwirkungen ausgeschlossen werden.
- Weitere Fragen ergeben sich aus der bakteriellen Rekolonisation nach erfolgreicher Therapie wegen des notwendigen Recalls wie auch, ob die Farbstoffe für diese Indikationen zugelassen sind und ob sie von Patienten wegen potentiell kosmetischer Bedenken akzeptiert werden.

Klinische Studien (Tabelle 1)

Aus der Analyse der ca. 40 bisher erschienen klinischen Studien ergibt sich ein sehr heterogenes Bild. In den weitaus häufigsten Fällen wurden Vergleiche angestellt zwischen konventioneller mechanischer Plaqueentfernung und einer mechanischen Methode mit zusätzlicher PDT in Zeiträumen von wenigen Tagen bis zu 3 oder 6 Monaten (meist), seltener bis zu einem Jahr. Ein „split-mouth“-Design fand häufig Anwendung. Die Anzahl der untersuchten Probanden ist in allen Studien ziemlich gering, dafür nehmen aber die meisten den Begriff RCT – randomized clinical trial – in Anspruch. Die verwendeten Farbstoffe entsprachen denen, die auch in anderen kommerziellen PDT-Anwendungen verwandt wurden, also Phenothiazin und dessen Abkömmlinge.

Positiven Befunden, d.h. Überlegenheit über konventionelle nichtchirurgische Verfahren, stehen auch Ergebnisse gegenüber, bei denen kein Zusatznutzen gefunden wurde. Dieser Zwiespalt betrifft insbesondere Änderungen der Sondierungstiefen und des Attachmentverlusts. Häufiger wird über Reduktion der Häufigkeit des Gingivitis-Indikators ‚Bluten auf Sondieren‘ berichtet. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass schwarz-pigmentierte Bakterien, die mit Gingivitis assoziiert sind (18), phototherapeutisches Licht besonders gut absorbieren. Desgleichen ist in den damit befassten Studien eine deutlichere Senkung der Belastung durch periopathogene Keime beobachtet worden, insbesondere über kürzere Beobachtungszeiten. Nach längerem Follow-up war dieser Vorteil häufig wieder verschwunden – vermutlich durch eine erneute bakterielle Rekolonisation. Einige Studien berichten über verminderte Konzentrationen von Entzündungsmediatoren in der Sulkusflüssigkeit bzw. auch veränderter Genexpression unter photodynamischer Therapie. Ein Problem bleibt auch für ein PDT- Verfahren das Eindringen des Farbstoffes in die Plaque, daher werden gelegentlich zusätzliche plaquelockernde Maßnahmen angewandt (19).

Übersichten und Meta-Analysen

Eine einheitliche Bewertung der vorliegenden klinischen Befunde zur PDT bei parodontalen Erkrankungen in diversen Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen liegt nicht vor. In den Übersichtsarbeiten wird häufig das Potential hervorgehoben, das in der Anwendung dieser Methode steckt, insbesondere hinsichtlich der mit den konventionellen Behandlungsmöglichkeiten verbundenen Probleme (3, 10 - 13). Meta-Analysen können

wenig zur Klärung beitragen, da die wenigen Studien, die den Ansprüchen einer Meta-Analyse genügen, oftmals kaum vergleichbar sind (14 - 17). Übereinstimmung besteht darin, dass die photodynamische Therapie

- eine ergänzende Therapie zu den konventionellen Methoden sein kann und
- die bislang vorliegenden Studien durch besser fundierte Untersuchungen erweitert werden müssen, bevor eine abschließende Bewertung möglich ist.

Fasst man die Schlussfolgerungen der verschiedenen Reviews und Meta-Analysen zum Thema zusammen, ergibt sich ebenso ein sehr heterogenes Bewertungsbild. Sie reichen von überschäumendem Enthusiasmus bis zur Verneinung eines Nutzens. Richtig ist wohl die Aussage, dass wir noch nicht wissen, wohin die Lichtanwendung in der Mundhöhle führen wird (3). Wenn überhaupt, werden vorrangig kurzzeitige Effekte erzielt (14). Fast jede Zusammenfassung endet mit der Forderung nach besseren Langzeitstudien (10, 17). „Es ist zweifelhaft, ob diese Technik eine klinisch bedeutsame Verbesserung darstellt“ (11) oder „der Routinegebrauch von PDT zur Parodontitis-behandlung kann nicht empfohlen werden“ (17). Es gibt zu wenig Evidenz dafür, dass die photodynamische Therapie als unabhängige Behandlung oder als Ergänzung zu klassischen Behandlungsmethoden (SRP) von Vorteil gegen alleiniges SRP wäre (16). Dagegen steht die Schlussfolgerung eines Zusatznutzens bei Behandlung schwer zugänglicher Flächen und einer Verminderung nötiger Lappen-Operationen (12). Welche Schlussfolgerungen man auch aus den vorliegenden Studien ziehen mag, es ist unumstritten, dass mechanisches Debridement und optimale Plaquekontrolle unverzichtbar bleiben (64).

Bewertung

Eine evidenzbasierte Bewertung der antimikrobiellen photodynamischen Therapie zur Behandlung der Parodontitis ist derzeit nicht möglich. Daher muss auf die teils widersprüchlichen und oft mit geringer Probandenzahl durchgeführten Studien zurückgegriffen werden, wie sie in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind. Daraus lassen sich folgende Schlüsse ziehen.

- PDT ist für sich genommen wirksam zur kurzfristigen Reduktion der Bakterienlast. Möglicherweise ist damit eine Verbesserung der parodontalen Parameter zu erreichen.
- Anwendungs-Empfehlungen gehen aber davon aus, PDT als adjuvante Therapie zusätzlich zu den konventionellen nichtchirurgischen Methoden zu nutzen. Nicht klar

ist, ob damit ein besseres Ergebnis erzielt werden kann als mit den klassischen Methoden allein.

- Praxisrelevant könnte der mit PDT verbundene zusätzliche Zeitaufwand sein, der minimal 10 sec/Fläche, d.h. eine min/Zahn beträgt (ohne Vor- und Nachbereitung).
- Ein Vorteil der PDT sollte die Zugänglichkeit sonst unerreichbarer Keimreservoirs sein. Die gebräuchlichen Lichtapplikatoren sind aber kaum anders geformt als die üblichen Scaler und Sonden. Es ist zweifelhaft, ob mit dieser Technik schwer erreichbare Flächen wie Furkationen ausgeleuchtet werden können.
- Eine echte Full-mouth-Desinfektion mittels PDT wäre wünschenswert. Dazu müsste aber die Technik der Lichtapplikation deutlich anders sein oder es müssten Möglichkeiten zur transgingivalen Bestrahlung erforscht werden (20, 48). Ferner müssten längere Wellenlängen des Lichts zur Anwendung kommen, entsprechend auch Farbstoffe mit Absorptionsmaxima bei solchen Wellenlängen, z.B. Indocyaningrün (65). Die Verwendung sogenannter Infrarot- Sensibilisatoren für diese Anwendung ist noch nicht erprobt worden (9), ebenso wenig wie Infrarot-Strahlung (38).
- Lokale Therapien – gleich ob Antibiotika oder PDT – haben den Vorteil, keine systemischen Nebenwirkungen zu haben. Eine Überlegenheit der PDT über Antibiotika-Therapien ist derzeit nicht zu erkennen. Wohl ist aber eine Kombination von PDT und Antibiotikagaben denkbar (66).
- Für die Zukunft könnte die PDT an Bedeutung gewinnen, wenn man auch in der Parodontologie mit besorgniserregenden Zunahmen von resistenten oder multiresistenten Keimen konfrontiert wird. Auf Grund des Wirkungsmechanismus kann es keine Resistenz gegen PDT geben - wohl aber unterschiedliche Farbstoffaufnahme durch verschiedene Bakterienspezies (66). Weitere Überlegungen müssen die Möglichkeit des vermehrten Auftretens opportunistischer Keime nach PDT berücksichtigen (67).
- Über den Einsatz von PDT bei immun-supprimierten Patienten – etwa HIV – liegen nur spärliche Ergebnisse vor, die keinen Unterschied zu Studien mit systemisch Gesunden erkennen lassen (39).
- Andererseits ist bei aller momentanen Skepsis zu bedenken, dass es noch keine wirklich speziell auf die Belange der Parodontologie zugeschnittene PDT-Technik gibt.

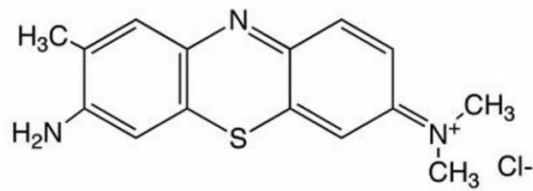
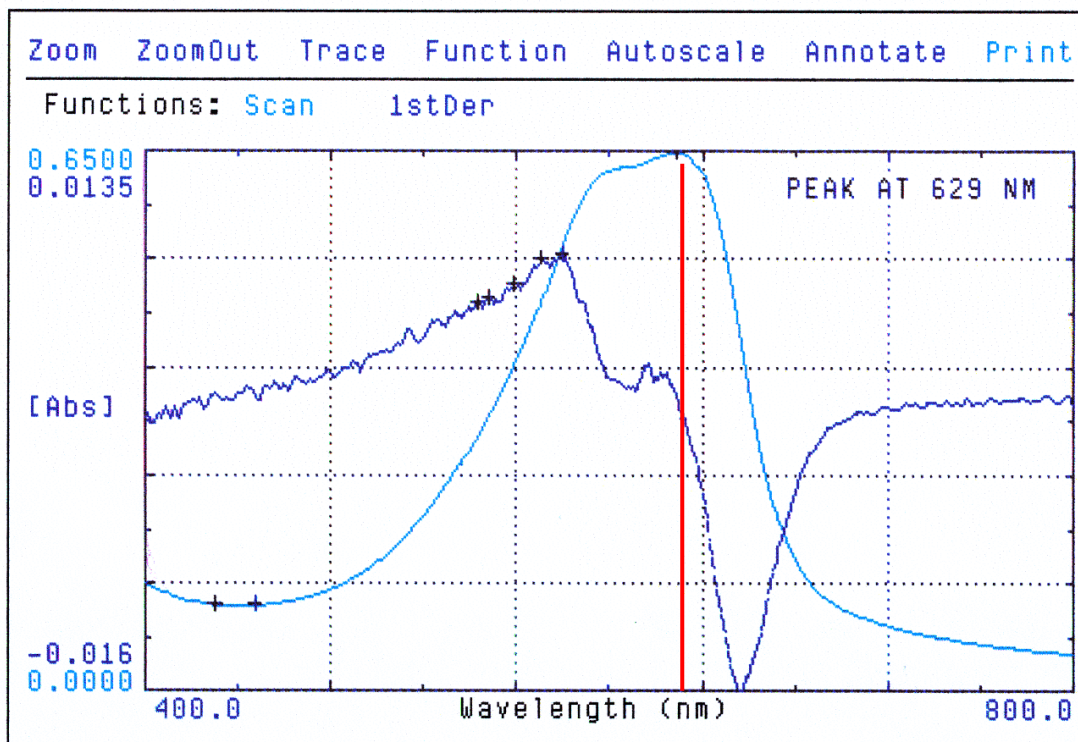


Abb. 1. Struktur des für PDT in der Parodontitisbehandlung gebräuchlichen photoaktiven Farbstoffs Methylenblau, einem Phenothiazin-Derivat. Toluidinblau gehört in die gleiche Gruppe

Absorptions- und Emissionsspektren PDT



Absorption der Lösung

1. Ableitung der Abs.

Laser-Linie 636 ± 0,4

Abb. 2. Praktische Voraussetzung für eine wirksame Phototherapie am Beispiel eines kommerziellen PDT-Bestecks: Die Wellenlänge des eingestrahlt Lichts muss mit dem Absorptionsmaximum des photo-aktivierbaren Farbstoffs zusammenfallen. Eine hohe Wellenlänge verspricht größere Eindringtiefe in Gewebe

Tabelle 1. Klinische Studien zur Wirksamkeit einer Photodynamischen Therapie (PDT) bei der Parodontaltherapie. Ergebnisdarstellung: bei positivem Zusatznutzen der PDT: +, ohne Zusatznutzen (Test und Kontrolle gleich): =, bei einer Verschlechterung PDT < Kontrolle: -

Phototherapie-Ergebnisse im Vergleich zur Kontrolle

Design	Vergleich	Farbstoff	ST	AV	BS	PP- Keime	Sonstige Parameter	Ref.
27 Pat., 12 Monate, KS	US	Phenothiazin	=	=	+	+	Tr. denticola	21
90 Pat., 1+3+6 Monate, RCT	SRP	Methylenblau	+	+	+		GI +	22
22 Pat., 3+6 Monate, RCT	SRP	Methylenblau	=		=	+	P. gingivalis, Cyt +	23
22 Pat., 3 Monate, RCT	SRP	Toluidinblau	=	=	=		Cyt (TNF α) +	24
18+18 AP-Pat., 3+6 Monate N=15, 3 Monate	SRP + AB SRP	Phenothiazin Methylenblau	-			+	Amox/Metronidazol Tissue repair gene +	25, 26 27
16 Pat., 3-6-12 Monate RCT	SRP	Phenothiazin	+			+		28
14 Pat., 21 Tage	SRP/Chir.	Phenothiazin					Bone remodel gene	29
20 kontralat. Zähne, 3 Monate	SRP	Phenothiazin	=	=			Cyt (IL-1 β) +	30
16 vs. 22 Pat, 6 Monate, RCT	US	Methylenblau		=		+	Cyt (Interleukine) +	31
15 vs. 15 Pat, doxy, 3 Mon.	SRP	Phenothiazin	=	=	=		HbA1c-reduktion	32
15 vs. 15 Pat, 1 Woche, RCT	SRP	Toluidinblau	+		+	+	Roter Komplex	33
26 Pat.ienten, 12 Monate RCT	SRP+ Laser	Methylenblau					Verbesserte Heilung	34
15 Pat., 3 Monate, RCT	SRP	Methylenblau	+	+				35
24 Pat, 6 Monate, RCT	SRP+ laser	Methylenblau	=	=	=			36
22 Pat, 3-6 Monate, FS	SRP	Methylenblau	+					37

18 HIV-Pat., 3-6 Mo.	SRP	Methylenblau	+	+	=	A.a., P. gingivalis	39	
22 Pat, 2-6 Monate, KS	US + Laser	Phenothiazin	=	=		Cyt =, Akutphase =	40	
32 Pat., 14d, 2-6 Monate	SRP+ Laser	Phenothiazin	=	=	+	P. gingivalis	41	
28 Pat., 3-6 Monate,	US	Phenothiazin	+	+	=	Akutphase CRP +	42	
16 Pat., 1-3 Monate, Test und Kontrollen in 4 Quadranten	SRP	Toluidinblau	=	=	=		43	
22 Pat., 1-3-6 Monate	US	Methylenblau	=	=	=		44	
54 Zähne, 20 Pat, 3 Mo, RCT	SRP	?	+	+			45	
33 Pat, 2-3-6-Monate	SRP	Toluidinblau	=	=	=	+	Paro-Pathogene	46
10 Pat., 3 Mo. Aggressive	SRP	Phenothiazin				+/-	Je nach Spezies	47
19 Pat., 2-6 Monate	SRP	Methylenblau	+	+		+	T. denticola	48
58 Pat., 6-12 Wochen	SRP	Methylenblau	=	=	+			49
24 Pat., 1-4 Wochen	SRP+ Laser	Methylenblau	= (3 mo)			+	Cyt (IL-1 β) +	50
16 Pat., 7 Tage, split-mouth	ohne	Phthalocyanin					Kollagen +	51
12 vs.12 Pat., 1, 4, 12 Wochen	SRP	Phenothiazin	+	+		+	F. nucleatum	52
25 vs. 29 Pat., 3 Monate	US	Toluidinblau	=			'=		53
10 Pat., 6-12 Monate, KS	unbestrahlt	Phenothiazin	+	+	+			54
58 Pat., 3 Monate, RCT	US	Phenothiazin	-		-	-	P. gingivalis	55
Mikrobiologie nach Photodyn.	SRP	Toluidinblau				+	Taschenbakterien	56
3 Gruppen á 15 Patienten, 3 Monate, KS	SRP, doxy	Methylenblau	=	=	=		Diabetiker HbA1c =	57
10 Pat., 1-3 Monate, AP	SRP	Phenothiazin					Cyt (TNF α) =	58
24 Pat., 3-6 Monate,	SRP	Phenothiazin	=	=	+	=	Periopathogene	59

20 Pat., 1 – 12 Wochen	SRP	Phenothiazin	=	+			Gingival Rezession =	60
24 Pat., 3 – 6 Monate, RCT	SRP	Phenothiazin	=	=	+	+	F.nucleatum, E.n.	61
10 Pat., 3 Monate,	SRP	Phenothiazin	=	=	=		Aggressive Paro	62
33 Pat., 3 Gruppen,3-6 Wo.	SRP	Methylenblau	+	+			PDT/SR>PDT = SRP	63

AB – Antibiotika, AP – aggressive Parodontitis, SRP – Scaling/Root planing, US – Ultraschall, doxy - Doxycyclin systemisch 100mg/d, ST – Sondierungstiefe, AV – Attachmentverlust, BS – Bluten auf Sondieren, GI – Gingivaindex, PP-Keime – periopathogene Keime, Cyt – Cytokine (z.B. IL-1 β , TNF- α), KS - Kohortenstudie, RCT – randomisierte Kontrollstudie, FS – Fallserie (Beobachtung)

Literatur

1. Gleissner C. Welchen Einfluss hat das Geschlecht auf die Mundgesundheit? Bundesgesundheitsblatt. 2014; 9: 1099-1106.
2. Jori G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2006; 25: 505-519.
3. Soukos N, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. Periodontology 2000. 2011; 55: 143-166.
4. Faggion CM, Listl S, Frühauf N et al. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials on non-surgical treatments for peri-implantitis. J Clin Periodontol. 2014; doi: 10.1111/jcpe.12292.
5. Longo JP, Leal SC, Simioni AR et al. Photodynamic therapy disinfection of carious tissue mediated by aluminium-chloride phthalocyanine entrapped in cationic liposomes; an in vitro and clinical study. Lasers Med Sci. 2012; 27: 575-584.
6. Chrepa V, Kotsakis GA, Pagonis TC et al. The effect of photodynamic therapy in root canal disinfection: a systematic review. J Endod. 2014; 40: 891-898.
7. Javed F, Samaranayake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. Photochem Photobiol Sci. 2014; 13: 726-734.
8. Saini R, Poh CF. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. Oral Dis 2013; 19: 440-451.
9. Meisel P, Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. J Photochem Photobiol B. 2005; 79: 159-170.
10. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. Clin Oral Invest. 2013; 17: 1113-1125.
11. Herrera D. Photodynamic therapy for chronic periodontitis. Evid Based Dent. 2011; 12: 78-79.
12. Malik R, Manocha A, Suresh DK. Photodynamic therapy – a strategic review. Indian J Dent Res. 2010; 21: 285-291.
13. Raghavendra M, Koregol A, Bhola S. Photodynamic therapy: a targeted therapy in periodontitis. Aust Dent J. 2009; 54: S102-S109.
14. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2013; 40: 514-526.

15. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2010; 25: 605-613.
16. Herrera D. Insufficient evidence for photodynamic therapy use in periodontitis. *Evid Based Dent.* 2011; 12: 46.
17. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2010; 81: 4-14.
18. Schlegel-Bregenzler B, Persson RE, Lukehart S et al. Clinical and microbial findings in elderly subjects with gingivitis or periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 897-907.
19. Ogura M, Blissett R, Ruggiero K et al. Photomechanical wave-assisted molecular delivery in oral biofilms. *World J Microbiol Biotechnol.* 2007; 23: 1637-1646.
20. Ronay V, Buchalla W, Sahrman P et al. In vitro evaluation of the oxidative efficacy of transgingival photodynamic therapy. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71: 1216-1220.
21. Petelin M, Perkic K, Seme K et al. Effect of repeated adjunctive photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci.* 2014; epub
22. Betsy J, Prasanth CS, Baiju KV et al. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2014; 41: 573-581.
23. Kolbe MF, Ribeiro FV, Luchesi VH et al. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014; 85: e277-286.
24. Pourabbas R, Kashefimehr A, Rahmanpour N et al. Effects of photodynamic therapy on the clinical and gingival crevicular fluid inflammatory biomarkers in chronic periodontitis. A split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014; epub
25. Arweiler NB, Pietruska M, Skurska A et al. Nichtchirurgische Behandlung der aggressiven Parodontitis mit photodynamischer Therapie oder systemischer Antibiose. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2013; 123: 532-544.
26. Arweiler NB, Pietruska M, Pietruski J et al. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clin Oral Invest.* 2014; epub
27. Franco EJ, Pogue RE, Sakamoto LH et al. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2014; 11: 41-47.
28. Alwaeli HA, Al-Khateeb SN, Al-Adi A. Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers med Sci.* 2013; DOI 10.1007/s10103-013-1426-y

29. Andrade PF, Garlet GP, Silva JS et al. Adjunct effect of the antimicrobial photodynamic therapy to an association of non-surgical and surgical periodontal treatment in modulation of gene expression: a human study. *J Photochem Photobiol B*. 2013; 126: 119-125.
30. Queiroz AC, Suaid FA, de Abdrade PF et al. Adjunctive effect of antimicrobial photodynamic therapy to nonsurgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial. *Lasers med Sci*. 2013; DOI 10.1007/s10103-013-1379-1
31. Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: 781-788.
32. Macedo GdeO, Novaes AB, Souza AL et al. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2014; 29: 881-886.
33. Mongardini C, DiTanna GL, Pilloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbial short-term findings on periodontitis patients in maintenance. *Lasers Med Sci*. 2014; 29: 1-8.
34. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D: Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth trial. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 962-970.
35. Campos GN, Pimentel SP, Ribeiro FV et al. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2013; 28: 317-324.
36. Dilsiz A, Canakei V, Aydin T. Clinical effects of potassium-titanyl-phosphate laser and photodynamic therapy on outcomes of treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2013; 84: 278-286.
37. Berakdar M, Callaway A, Eddin MF et al. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head Face Med*. 2012; 8: 12.
38. Al-Ahmad A, Tennert C, Karygianni L et al. Antimicrobial photodynamic therapy using visible light plus water-filtered infrared-A (wIRA). *J Med Microbiol*. 2013; 62: 467-473.
39. NoroFilho GA, Casarin RC, Casati MZ et al. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2012; 44: 296-302.
40. Giannopoulou C, Cappuyns I, Cancela J et al. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deepscaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J Periodontol*. 2012; 83: 1018-1027.
41. Cappuyns I, Cionca N, Wick P et al. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-mouth controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2012; 27: 979-986.

42. Müller-Campanile VS, Giannopoulou C, Campanile G et al. Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbial, and local biological effects. *Lasers med Sci.* 2013; DOI 10.1007/s10103-013-1337-y
43. Bassir SH, Moslemi N, Jamali R et al. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double blind split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 65-72.
44. Balata ML, Andrade LP, Santos DB et al. Photodynamic therapy associated with full-mouth ultrasonic debridement in the treatment of severe chronic periodontitis: a randomized-controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2013; 21: 208-214.
45. Al-Zahrani MS, Austah ON. Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers. *Saudi Med J.* 2011; 32: 1183-1188.
46. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers med Sci.* 2012; 27: 687-693.
47. Novaes AB, Schwartz-Filho HO, deOliveira RR et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med Sci.* 2012; 27: 389-395.
48. Mettraux G, Hüsler J. Der Einsatz der transgingivalen, antibakteriellen Fotodynamischen Therapie (PDT) zusätzlich zum Scaling und Root Planing. *Schweiz Monatsschr. Zahnmed.* 2011; 121: 53-67.
49. Ge L, Shu R, Li Y et al. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29: 33-37.
50. Lui J, Corbet EF, Jin L. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011; 46: 89-96.
51. Segquier S, Souza SL, Sverzut AC et al. Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *J Photochem Photobiol B.* 2010, 101: 348-354.
52. Sigusch BW, Engelbrecht M, Völpel A et al. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients. *J Periodontol.* 2010; 81: 975-981.
53. Rühling A, Fanghänel J, Houshmand M et al. Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients – a clinical study. *Clin Oral Invest.* 2010; 14: 637-644.
54. Lulic M, Leiggener GI, Salvi GE et al. One-year outcome of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 661-666.

55. Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 575-580.
56. Pinheiro SL, Donega JM, Seabra LM et al. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. *Lasers Med Sci.* 2010; 25: 87-91.
57. Al-Zharani MS, Bانشmous SO, Alhassani AA et al. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80: 1568-1573.
58. deOliveira RR, Schwartz-Filho-HO, Novaes AB et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol.* 2009; 80: 98-105.
59. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2008; 79: 1638-1644.
60. Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 877-884.
61. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N et al. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2009; 24: 681-688.
62. deOliveira RR, Schwartz-Filho-HO, Novaes AB et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol.* 2007; 78: 965-973.
63. Andersen R, Loebel N, Hammond D et al. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent.* 2007; 18: 34-38.
64. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000.* 2013; 62: 218-231.
65. Hopp M, Biffar R. Photodynamische Therapie – Blau vs. Grün. *Laser J.* 2013; No.1: 13-25.
66. Jori G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2006; 25: 505-519.
67. Komerik N, MacRobert AJ. Photodynamic therapy as an alternative antimicrobial modality for oral infections. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2006; 25: 487-504.