

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie –
Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-
Hals-Bestrahlung - Eine Metaanalyse -

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katrin Reinicke
aus Kaiserslautern

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: XXX

2. Gutachter: XXX

Tag der Promotion: 17.06.2024

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURDISKUSSION.....	3
2.1 Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	3
2.2 Radiotherapie.....	4
2.2.1 Auswirkung ionisierender Strahlung	5
2.2.2 Strahlenfolgen im Gewebe	6
2.2.3 Auswirkungen der Strahlung auf den Knochen.....	6
2.2.3.1 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)	7
2.3 Dentale Implantate	8
2.3.1 Besonderheiten der oralen Rehabilitation von Patient*innen mit Tumoren und Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich	9
2.3.2 Implantat-Einheilung und Osseointegration	11
2.4 Rekonstruktive Interventionen.....	11
3 MATERIAL UND METHODEN	13
3.1 Protokoll und Fragestellung	13
3.2 Auswahlkriterien	14
3.3 Informationsquellen und Suche	15
3.4 Auswahl der Studien.....	15
3.5 Prozess der Datengewinnung und statistische Analyse	16
3.6 Beurteilung des Verzerrungsrisikos der einzelnen Studien	17
3.6.1 Beurteilung der Evidenz der Kohortenstudien nach New-Castle-Ottawa ..	17
3.6.2 Beurteilung der Evidenz der Fallserien angelehnt an MOGA et al. (2012)	18
3.6.3 Gesamtbewertung der Evidenz bezüglich des Endpunkts Implantatüberleben.....	19

Inhaltsverzeichnis

3.7	Synthese der Ergebnisse	20
3.7.1	Durchführung der Meta-Analyse.....	20
3.7.2	Zusätzliche Analysen	21
4	ERGEBNISSE	22
4.1	Auswahl der Studien.....	22
4.2	Studienmerkmale.....	24
4.3	Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien.....	26
4.3.1	Beurteilung der Evidenz der Kohortenstudien nach New-Castle-Ottawa ..	26
4.3.2	Beurteilung der Evidenz der Fallserien angelehnt an MOGA et al. (2012)	28
4.3.3	Gesamtbewertung der Evidenz bezüglich des Endpunkts Implantatüberleben, Bewertung des Verzerrungsrisikos	30
4.4	Ergebnisse der einzelnen Studien	31
4.5	Ergebnis-Synthese	45
4.5.1	Ergebnisse der Metaanalyse (Literatur 2013-2021).....	46
4.5.2	Ergebnisse der zusätzlichen Analysen	49
5	DISKUSSION	53
5.1	Vergleich mit weiteren aktuellen Metaanalysen.....	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit	55
5.3	Limitationen der vorliegenden Forschungsarbeit	62
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	LITERATURVERZEICHNIS	67
8	ANHANG	80
9	DANKSAGUNG	87
10	LEBENS LAUF.....	88

Abkürzungsverzeichnis

AB	Alveolar bone (= ortsständiger Knochen)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
GB	Grafted bone (= Osteoplastik / (mikrovaskularisiertes) Knochentransplantat)
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HBOT	Hyperbaric oxygen treatment (= hyperbare Sauerstofftherapie)
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy (= Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
Impl.	Implantat, Implantate
IORN (ORN)	Infizierte Osteoradionekrose (Osteoradionekrose)
LoE	Level of Evidence
MeSH	Medical Subject Heading
NRT	„No Radiotherapy“ (= Keine Radiotherapie/Strahlentherapie)
Pat.	Patient*in, Patient*innen
PICO	Population, Intervention, Comparison and Outcome (Population, Intervention, Vergleich/Kontrollgruppe und Endpunkt)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Bevorzugte Berichtselemente für systematische Reviews und Metaanalysen)
PS	Prospektiv
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RS	Retrospektiv
RT	Radiotherapy (= Radiotherapie/Strahlentherapie)
RT AB	Bestrahlter ortsständiger Knochen
RT GB	Bestrahlte Osteoplastik
RCT	Radiochemotherapie
Tx	Transplantat
UICC	Union for International Cancer Control
VMAT	Volume Modulated Arch Therapy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 PICO - Schema	14
Abbildung 2 PRISMA Flussdiagramm	23
Abbildung 3 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 2013 - 2021, Follow-up \geq 3 Jahre	47
Abbildung 4 Trichterdiagramm der in Abb. 3 dargestellten Analyse	47
Abbildung 5 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 2013 - 2021, Follow-up \geq 5 Jahre	47
Abbildung 6 Trichterdiagramm der in Abb. 5 dargestellten Analyse	47
Abbildung 7 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 2013 – 2021, Follow-up \geq 3 Jahre	48
Abbildung 8 Trichterdiagramm der in Abb. 7 dargestellten Analyse	48
Abbildung 9 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 2013 – 2021, Follow-up \geq 5 Jahre	48
Abbildung 10 Trichterdiagramm der in Abb. 9 dargestellten Analyse	49
Abbildung 11 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 1990 – 2021, Follow-up \geq 3 Jahre	49
Abbildung 12 Trichterdiagramm der in Abb. 11 dargestellten Analyse	50
Abbildung 13 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 1990 – 2021, Follow-up \geq 5 Jahre	50
Abbildung 14 Trichterdiagramm der in Abb. 13 dargestellten Analyse	50
Abbildung 15 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 1990 – 2021, Follow-up \geq 3 Jahre	51
Abbildung 16 Trichterdiagramm der in Abb. 15 dargestellten Analyse	51
Abbildung 17 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 1990 – 2021, Follow-up \geq 5 Jahre	51
Abbildung 18 Trichterdiagramm der in Abb. 17 dargestellten Analyse	52
Abbildung 19 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Positionierung, Literatur 2013 - 2021, Follow-up \geq 36 Monate, Oberkiefer (Maxilla) verglichen mit Unterkiefer (Mandibula)	52
Abbildung 20 Trichterdiagramm der in Abb. 19 dargestellten Analyse	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der Validität der Kohortenstudien	26
Tabelle 2 Übersicht der Validität der Fallserien	28
Tabelle 3 Bewertung der Evidenz der einzelnen Studien, LoE	29
Tabelle 4 Systematische Übersicht der inkludierten Studien der Literaturrecherche	32
Tabelle 5 Durchschnittliche Überlebensraten der Implantate, Knochenqualität	45
Tabelle 6 Vergleich der Implantat-Überlebensraten in Oberkiefer und Unterkiefer	45
Tabelle 7 Ergänzung zu Tabelle 6, Implantatüberlebensraten im Unterkiefer ...	46
Tabelle 8 Übersicht der ausgeschlossenen Studien	80
Tabelle 9 Bewertung der Validität der zusätzlichen Kohortenstudien (Literatur 1990 - 2013)	80
Tabelle 10 Bewertung der Validität der zusätzlichen Fallserie (Literatur 1990- 2013)	81
Tabelle 11 Ergänzung zu Tabelle 4, Zusätzliche Informationen zu den Studien	81

Hinweis:

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit soll die genderneutrale Sprache Berücksichtigung finden. Bei zusammengesetzten Wörtern wird zur besseren Lesbarkeit auf die Verwendung eines Gendersterns verzichtet. Auch in diesen Fällen sollen selbstverständlich alle Geschlechter angesprochen werden.

1 Einleitung

Maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind häufige und schwerwiegende Erkrankungen. Das Robert-Koch-Institut vermerkte allein im Jahr 2018 in Deutschland 4490 Neuerkrankungen bei Frauen und 9820 bei Männern (1). Angesichts der geringen Fünf-Jahres-Überlebensraten von 62% bei Frauen, beziehungsweise 52% bei Männern, wird deutlich, wie wichtig eine frühzeitige Erkennung und die zielgerichtete Behandlung sind (1). Die kurativ intendierte Therapie beinhaltet primär die chirurgische Tumorentfernung und kann bei Bedarf durch eine Radiotherapie (RT), Chemotherapie oder Radiochemotherapie (RCT) ergänzt werden (2, 3). Je nach Defekt besteht im Zuge der Tumorsektion zudem die Notwendigkeit rekonstruktiver Interventionen. Zu diesen zählen unter anderem der Einsatz freier Haut-, Schleimhaut- oder Knochentransplantate. Ferner besteht die Möglichkeit des Transfers gestielter oder mikrovaskulärer Lappenplastiken (2, 4, 5).

Sowohl die Tumoroperation als auch die Entfernung dentaler Keimeintrittspforten im Zuge der Fokussanierung vor einer Radio- oder Chemotherapie führen zu oralen Defekten. Diese können deutliche Einschränkungen der Mastikation (Kaufunktion), Phonetik (Sprachfunktion) und Ästhetik und somit der Lebensqualität bedingen (6, 7). Daher ist die orale Rehabilitation für diese Patient*innen von großer Bedeutung. Die Versorgung gestaltet sich jedoch nach der Therapie der Tumorerkrankung mitunter schwierig. Ein Grund hierfür stellen die veränderten anatomischen Verhältnisse infolge der Tumorsektion dar (2, 6, 7).

Für die erschwerte zahnmedizinische Versorgung der Tumorpatient*innen kann die Insertion dentaler Implantate klare Vorteile bieten, beispielsweise durch die verbesserte Retention von Zahnersatz und das Vermeiden von Prothesendruckstellen (7, 8). Dies spielt bei der Gruppe der bestrahlten Patient*innen eine besondere Rolle, da die Versorgung mit herkömmlichem herausnehmbarem Zahnersatz stark erschwert sein kann, zum Beispiel durch das Vorliegen einer strahlenbedingten Xerostomie (7, 8). Der Zustand des Kieferknochens ist ein wichtiger Faktor bei der Versorgung mit dentalen Implantaten (9, 10). Bei Patient*innen, die eine Radiotherapie erhalten haben,

kommt es jedoch durch die Wirkung der ionisierenden Strahlung zu Veränderungen im Knochen, die auf lange Sicht zu einer verminderten Knochenheilung führen (7, 11-13). Außerdem besteht das Risiko der Osteoradionekrose (ORN), also der strahlungsinduzierten Nekrose des Kieferknochens, als schwerwiegende Komplikation (7, 13, 14).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass dentale Implantate bei bestrahlten Patient*innen einerseits eine Chance für die erfolgreiche orale Rehabilitation bieten. Andererseits ergeben sich durch die Tumorsektion und Radiotherapie veränderte Voraussetzungen bezüglich der Knochenqualität und -quantität, die gegebenenfalls eine schlechtere Prognose der Implantatversorgung sowie ein höheres Risiko für die Patient*innen bedeuten können.

Die 2015 veröffentlichte S3 Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ kommt zu dem Ergebnis, dass Implantate auch bei bestrahlten Patient*innen als Therapieoption in Erwägung gezogen werden sollten und formuliert diesbezüglich Empfehlungen (7). Das Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit ist die Erhebung aktueller Daten in Form einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse. Die zentrale Fragestellung hierbei lautet wie folgt.

Gibt es einen Unterschied bezüglich des Implantat-Überlebens bei dentalen Implantaten in bestrahltem und nicht bestrahltem Kieferknochen?

Außerdem ist von Interesse, ob sich weitere Faktoren feststellen lassen, die das Implantatüberleben beeinflussen, wie beispielsweise Zeitpunkt der Implantation oder die Insertion von Implantaten in Knochentransplantate. Die Ergebnisse dienen der Aktualisierung der oben genannten Leitlinie. Hierbei soll überprüft werden, ob sich die damaligen Aussagen und Empfehlungen anhand der aktuellen Studienlage stützen lassen.

2 Literaturdiskussion

Die Therapie von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich spielt eine wichtige Rolle in der Patientenversorgung im klinischen Alltag. Dies wird aus den hohen jährlichen Fallzahlen ersichtlich. So lag die Fünf-Jahres Prävalenz im Jahr 2018 in Deutschland laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts bei 54,8 pro 100.000 Einwohnern. Hierbei machte das Plattenepithelkarzinom (PECA) mit 84% den größten Anteil aus. In circa 3% der Fälle lag ein Adenokarzinom vor, meist von den Speicheldrüsen ausgehend (15).

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten der Kopf-Hals-Tumore sind bei Frauen seit 2011 beinahe konstant, bei Männern lässt sich sogar ein leichter Rückgang beobachten. Nichtsdestotrotz vermerkte das Robert-Koch-Institut im Jahr 2018 4490 Neuerkrankungen bei Frauen und 9820 bei Männern (1). Laut aktueller Prognose des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts könnten die Fallzahlen von Malignomen in Mundhöhle und Rachen im Jahr 2022 bei Frauen bei 4900 Fällen und bei Männern sogar bei 9.700 Fällen liegen (1). Als mittleres Erkrankungsalter wurde im Jahr 2018 66 Jahre bei Frauen bzw. 64 Jahren bei Männern angegeben. Gleichzeitig erwiesen sich die Überlebensraten als sehr gering. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag für Männer bei nur 52%. Für Frauen zeigte sich mit einer Rate von 62% diesbezüglich eine etwas bessere Prognose (1). Ein prognostisch überaus wichtiger Faktor stellt das Tumorstadium (UICC (Union for International Cancer Control) Stadium I-IV) bei Diagnosestellung dar, da die Überlebensraten mit steigendem UICC-Stadium deutlich abnehmen (1). Der möglichst frühen Diagnosestellung durch gründliches Screening der Mundschleimhaut der Patient*innen kommt daher eine große Bedeutung zu (2).

2.1 Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle sind Rauchen, Alkoholkonsum und Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV). Klinisch zeichnet sich das PECA durch eine vorerst meist schmerzlose Veränderung der betroffenen Mundschleimhaut aus. Diese Veränderung kann in ihrer Erscheinung stark variieren. Daher sollte bei jeder

Auffälligkeit der Schleimhaut in Form, Farbe und Beschaffenheit das Vorliegen eines malignen Tumors in Betracht gezogen werden. Häufig ist eine leukoplakische Verdickung der Schleimhaut mit zentralem Ulkus zu erkennen. Begleitend können weitere Symptome auftreten. Hierzu zählen Zahnlockerungen, Änderungen der Okklusion, Foetor, Schmerzen, Sensibilitätsausfälle und funktionelle Einschränkungen, beispielsweise der Mundöffnung. Der Tumornachweis erfolgt histopathologisch durch eine Probeentnahme im Randbereich des verdächtigen Befundes. Zudem kommen bildgebende Verfahren und Untersuchungen für das Staging des Tumors und zur Diagnostik möglicher Metastasen oder Zweittumoren zum Einsatz. Unter Staging wird die Einteilung des Tumors gemäß der UICC-TNM-Klassifikation verstanden. Die klinische Stadieneinteilung berücksichtigt die Tumorausdehnung und Infiltrationstiefe sowie das Vorliegen von Lymphknoten und/oder Fernmetastasen (2, 16-20).

Nach Empfehlung der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 007-100OL) soll die Planung und Therapie in einem sogenannten Tumorboard unter Zusammenarbeit der folgenden Fachrichtungen erfolgen: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie (2). Bei kurativer Intention erfolgt die Therapie in der Regel primär chirurgisch. Die Tumorentfernung wird mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe durchgeführt. Hierbei sollte intraoperativ ein Abstand von zehn Millimetern zum tastbaren Tumorrand gewählt werden, was einem Sicherheitsabstand von fünf Millimetern im Formalin-fixierten Präparat entspricht. In einigen Fällen sind im Anschluss an die resektive Operation rekonstruktive Maßnahmen unabdingbar. Zudem können weitere Therapiemodalitäten, wie beispielsweise eine ergänzende Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie, nötig sein (2, 18, 21).

2.2 Radiotherapie

Der Einsatz von ionisierender Strahlung bei der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms erfolgt vorwiegend als adjuvante Strahlentherapie. Hierunter wird die ergänzende Bestrahlung nach der chirurgischen Intervention verstanden. Im Falle einer Bestrahlung vor der Tumorsektion wird dies als

neoadjuvante Therapie bezeichnet. Neben den ergänzenden Therapieformen kann die Radiotherapie in seltenen Fällen auch als alleinige Therapie mit kurativer oder palliativer Intention zum Einsatz kommen (2, 22).

Die adjuvante Strahlentherapie ist bei fortgeschrittener T-Klassifikation ($\geq T3$, UICC) indiziert, also bei Vorliegen eines Tumors mit einer maximalen Ausdehnung von über vier Zentimetern oder einer Infiltrationstiefe von über zehn Millimetern. Eine weitere Indikation ergibt sich beim Nichteinhalten des Mindestabstands von fünf Millimetern im Formalin-fixierten Präparat und somit einer unzureichenden Resektion des Tumors ($> R0$, UICC). Außerdem stellen Lymphknotenmetastasen ($> N0$, UICC) oder die Infiltration des Tumors in Perineuralscheiden oder Gefäße mögliche Indikationen der ergänzenden Radiotherapie dar (2, 21, 22).

Die Gesamtdosis der Bestrahlung wird durch die Strahlungstoxizität, also die Nebenwirkungen im Normalgewebe, begrenzt und liegt in der Regel bei etwa 70 Gray. Sie kann in unterschiedlicher Fraktionierung verabreicht werden. Bei der konventionellen Fraktionierung handelt es sich um Einzeldosen von 1,8 bis zwei Gray, die täglich an fünf Tagen pro Woche angewandt werden. Erfolgt die Gabe in mehreren geringeren Einzeldosen, wird dies als Hyperfraktionierung bezeichnet. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Hypofraktionierung mit erhöhten Einzeldosen, die vor allem in palliativer Intention genutzt wird. Bei einer Überschreitung der Dosis von zehn Gray pro Woche liegt eine akzelerierte Fraktionierung vor, durch welche die Gesamtbehandlungszeit verringert werden kann (2, 22).

2.2.1 Auswirkung ionisierender Strahlung

Grundlage der Strahlenwirkung ist die Energieübertragung auf das Gewebe. Diese beginnt mit einer physikalischen Absorptionsphase, in der es unter anderem zur Ionisation kommt. Es folgen die physikalisch-chemische Phase mit Molekülschädigung, sowie die biochemische Phase mit Veränderungen an organischen Molekülen, wie der DNA. In der abschließenden biologischen Phase äußern sich die erfolgten Veränderungen, beispielweise durch Mutationen oder Zelltod (23, 24).

Bei der biologischen Strahlenwirkung wird zwischen stochastischer, nicht von der Höhe der Strahlendosis abhängiger, und nicht-stochastischer Wirkung

unterschieden. Letztere tritt bei Erreichen einer gewebespezifischen Schwellendosis auf und ist durch ein Überschreiten der Kapazität der Reparaturmechanismen im Gewebe bedingt (25, 26).

Auf zellulärer Ebene ist die Strahlenwirkung unter anderem von der Proliferation und Differenzierung der Zellen, der Zellzyklusphase und der Sauerstoffkonzentration in der Zelle abhängig (26, 27).

2.2.2 Strahlenfolgen im Gewebe

In Geweben und Organen kommt es bei der Bestrahlung zum Untergang von Zellen durch Absterben oder Apoptose, sowie zur Verlangsamung der Proliferation. Zudem kommunizieren die Zellen im Gewebe über interzelluläre Verbindungen, so dass es zu einer Reaktion des gesamten Zellverbandes kommt (28). Die Strahlenfolgen im Gewebe lassen sich in akute (frühe) und chronische (späte) Folgen unterscheiden (28, 29). Akute Strahlenfolgen treten in einem Zeitraum von Stunden bis Wochen nach der Bestrahlung auf. Ihr Ausmaß ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierzu gehören die Größe des bestrahlten Volumens, das Dosis-Zeit-Verhältnis sowie die Organsensibilität (30). Zu den frühen Folgen der Kopf-Hals-Bestrahlung zählen die Mukositis der Mundschleimhaut, Schluckbeschwerden und die Veränderung des Geschmacksinns (11, 28). Durch Reparaturmechanismen können sich die betroffenen Gewebe erholen (28, 29). Chronische Strahlenfolgen können entweder aus akuten Strahlenfolgen hervorgehen oder ohne vorherige Symptome entstehen. Sie treten Wochen bis Jahre nach der Bestrahlung auf. Ein Beispiel hierfür ist die Xerostomie der Speicheldrüsen (11, 28). Die Dosis, bei der es zu den jeweiligen Früh- oder Spätfolgen kommt, ist für verschiedene Gewebe unterschiedlich. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bestimmten Folge dienen empirisch festgelegte Toleranzdosen (28).

2.2.3 Auswirkungen der Strahlung auf den Knochen

Im Falle einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich nimmt die Strahlung Einfluss auf den Kieferknochen. Auch hierbei lassen sich akute und chronische Strahlenfolgen beschreiben. Frühe Folgen der Bestrahlung sind eine verlangsamte Zellproliferation und eine Störung des knöchernen Umbaus. Des Weiteren kommt es zu Entzündung und Obliteration von Blutgefäßen, Untergang

von Osteozyten, sowie Minderperfusionen und Fibrose des Gewebes (7, 13, 14). Auf lange Sicht zeichnet sich der bestrahlte Knochen durch eine verminderte Durchblutung sowie eine Hypozellularität und fettige Degeneration des Knochenmarks aus. Dies hat eine reduzierte Knochenheilung zur Folge (12, 31-33). Zudem besteht die Gefahr der Osteoradionekrose (ORN) (7, 11, 12, 33, 34).

Die Osteoradionekrose, oder infizierte Osteoradionekrose (IORN), ist eine seltene, schwerwiegende Komplikation. Definiert ist die IORN als strahlungsinduzierte Nekrose des Knochens, welche durch die chronische Exposition zur Mundhöhle einer Superinfektion mit ortständigen Keimen unterliegt. Hierbei darf zur Abgrenzung der Diagnose weder ein Tumorrezidiv noch eine Therapie mit Antiresorptiva vorliegen (35, 36). In der Literatur lassen sich Angaben zur Häufigkeit der Osteoradionekrose im Bereich von 0,4% bis 56% finden (Chronopoulos et al. (2018) (37)), wobei sie in aktuelleren Quellen in der Regel im einstelligen Bereich liegt (33, 35, 38-40). Ursache für die Entstehung einer ORN können beispielsweise traumatische Läsionen im Knochen durch Zahnextraktionen, Implantatinsertionen oder das Vorliegen von Prothesendruckstellen sein. Bedingt durch die Hypozellularität, Hypovaskularität, Hypoxie (37, 40) und verminderte Heilungskapazität des Knochens entsteht eine chronische Wunde (33, 40-42).

2.2.3.1 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Wie bereits beschrieben, ist die Dosis der Strahlung, die auf ein Gewebe wirkt, ein Faktor, der mit dem Ausmaß sowohl der akuten als auch der chronischen Strahlenfolgen zusammenhängt (28). Daher ist die Dosisreduktion im sensiblen Normalgewebe Ziel angepasster Bestrahlungstechniken. Hierzu zählt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die inzwischen weitverbreitet ihren Einsatz findet (43).

Bei der IMRT dienen modulierte Strahlenfelder der Anpassung der Strahlungsintensität (33, 44, 45). Die jeweiligen Strahlenfelder werden hierbei in ihrer Intensität unter Berücksichtigung des Planungszielvolumens variiert (46). Dies wird dadurch erreicht, dass die Dosis der Strahlung dort reduziert wird, wo ein Risikoorgan in der Strahlenrichtung liegt. Die Überlagerung und Anpassung

weiterer Strahlenfelder aus anderen Richtungen gewährleistet, dass dennoch am Zielvolumen eine homogene und genügend hohe Dosis erreicht wird (43).

Zur Durchführung der IMRT ist eine aufwändige, inverse Planung nötig, bei welcher die Verteilung der Dosis im Zielvolumen und den umliegenden sensiblen Strukturen festgelegt wird (43, 45, 46). Die Anwendung der IMRT im Kopf-Hals-Bereich hat neben der Schonung von beispielsweise Sehnerven und Kiefergelenk besonders zum Ziel, die Dosis, die auf die Ohrspeicheldrüse wirkt, zu reduzieren. Dies soll zu einer Verminderung der strahlungsinduzierten Xerostomie führen (2, 43, 44, 47, 48), was einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen haben kann (43).

Es ist zu berücksichtigen, dass die IMRT auch Nachteile aufweist. Einerseits ist die Technik durch die individuelle Dosisverteilung anfällig für Fehler, die durch eine Positionsänderung der Patient*innen entstehen und setzt daher eine genaue Lagekontrolle voraus. Außerdem erhöht sich durch die vielen verschiedenen Bestrahlungsrichtungen die Fläche an Normalgewebe, die mit niedrigen Dosen belastet wird, was ein Risiko für Sekundärmalignome darstellen kann (49). Ein weiterer Nachteil ist die in der Regel höhere Dosisapplikationszeit bei der IMRT im Vergleich zu konventionellen Verfahren (43).

Eine weitere dosisreduzierende Bestrahlungstechnik ist die Volume Modulated Arch Therapy (VMAT), auch Single-Arc-IMRT genannt (50). Sie ist eine Weiterentwicklung der IMRT (51). Hierbei handelt es sich um eine dynamische Technik, bei der die Bestrahlung unter Rotation des Bestrahlungsgeräts erfolgt. Als wichtiger Vorteil gegenüber der herkömmlichen IMRT ist die Verkürzung der Applikationszeiten zu nennen (43, 51).

2.3 Dentale Implantate

Unter enossalen, dentalen Implantaten versteht man im Allgemeinen alloplastische Materialien, die in den Knochen eingebracht werden und primär der Verankerung von Zahnersatz dienen. Zudem lassen sich durch die Insertion von Implantaten gegebenenfalls Resorptionsvorgänge im Knochen vermindern. In der Zahnmedizin finden Implantate einen weitverbreiteten Einsatz. Die möglichen Indikationen reichen hierbei von der prothetischen Versorgung von Einzelzahnlücken bis hin zum zahnlosen Kiefer (7, 52-55). Darüber hinaus gibt

es Sonderformen von Implantaten, beispielsweise solche, die transdentale, submukös oder subperiostal verankert werden, sowie Implantate zur defektprothetischen und epithetischen Versorgung (7, 52, 54).

In ihrem grundlegenden Aufbau bestehen Implantatsysteme aus einem enossalen Anker, einem Verbindungsstück (Abutment) sowie dem prothetischen Aufbau (Suprakonstruktion). Der enossale Anker weist in der Regel eine zylindrische Form auf, kann aber auch konisch gestaltet sein. Beim Material herkömmlicher Implantate handelt es sich zumeist um Titan. In den letzten Jahren kommen jedoch auch vermehrt Keramik-Implantate zum Einsatz (52, 54, 56). Die zahlreichen Unterschiede der verschiedenen Implantatsysteme sind nicht Inhalt der vorliegenden Arbeit und werden daher nicht weiter erläutert.

Bezüglich des Zeitpunkts der Implantatinserterion können verschiedene Vorgehensweisen unterschieden werden. Neben der Sofortimplantation direkt nach der Entfernung des Zahns besteht die Möglichkeit der verzögerten Sofortimplantation. Diese wird auch Frühimplantation genannt und findet, je nach Typ, ein bis zwei (Typ I) oder drei bis vier Monate (Typ II) nach der Extraktion statt. Eine weitere Therapieoption stellt die Spätimplantation sechs bis 12 Monate nach der Zahnentfernung dar (52, 54, 57).

2.3.1 Besonderheiten der oralen Rehabilitation von Patient*innen mit Tumoren und Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

Bei Patient*innen mit einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich ergibt sich häufig ein besonderer Bedarf der oralen Rehabilitation (6, 7).

Einerseits kann das Entfernen von Zähnen, beispielsweise im Rahmen der chirurgischen Tumoresektion oder zur Beseitigung dentaler Entzündungsherde vor der Radiotherapie, nötig sein. Außerdem stellt auch die Zerstörung der Zähne durch Karies als Spätfolge einer Kopf-Hals-Bestrahlung einen Grund für deren Verlust dar. Insgesamt kann es bedingt durch sowohl Zahnverlust und resektionsbedingte Gewebsdefekte als auch die Radiotherapie zu starken Funktionseinschränkungen kommen. Hierzu zählen unter anderem Beeinträchtigungen der Mastikation, Phonation, Sensibilität und Ästhetik. Dies resultiert in einer Verringerung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen (6, 7, 54). Das Einbringen einer konventionellen Prothese zur oralen Rehabilitation gestaltet sich jedoch mitunter sehr schwierig. Neben der

fehlenden dentalen Abstützung erschweren teilweise stark ausgeprägte Defekte in Weichgewebe und Knochen den Halt der Prothese, beispielsweise nach einer Resektion des Kieferkamms. Bei bestrahlten Patient*innen kommen die strahlenbedingten Nebenwirkungen, wie das Vorliegen einer Radio-Xerostomie oder strahlendinduzierte Mukositis, erschwerend hinzu.

Dentale Implantate spielen somit für diese Patientengruppe eine entscheidende Rolle bei der Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik, was gerade bei ausgedehnten Defekten und stark reduziertem Zahnstatus für die psychoorale Rehabilitation der Patient*innen von großer Bedeutung ist. Hierbei können dentale Implantate neben der verbesserten Verankerung der prothetischen Versorgung auch der Verminderung von Prothesenintoleranzen dienen (7). Hinzu kommt, dass bei verminderter Resistenz des Weichgewebes das Risiko für das Entstehen von Prothesendruckstellen durch den Einsatz von Implantaten verringert wird. Dies ist bei bestrahlten Patient*innen von besonderem Interesse, da hierdurch das IORN-Risiko gesenkt werden kann (7, 52, 54). Andererseits können jedoch Implantate auch eine Ursache für das Entstehen einer Radionekrose darstellen (40).

Diagnostik und Planung der Implantatversorgung erfolgen in interdisziplinärer Zusammenarbeit, in erster Linie prothetisch-chirurgisch. Hierbei müssen vorliegender Einschränkungen durch den Tumor und dessen Therapie, wie beispielweise ausgedehnte knöcherne Defekte und Funktionseinschränkungen, berücksichtigt werden. Auch die Auswirkungen der Radiotherapie können die Therapieplanung beeinflussen. Aus der S3-Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ (2015) geht hervor, dass der unbestrahlte, ortsständige Knochen das niedrigste Risiko für Implantatverluste aufweist (7). Das Risiko nimmt über nicht bestrahlte Knochentransplantate hin zum ortständigen bestrahlten Knochen zu. Das höchste Risiko wird für bestrahlte Knochentransplantate angegeben. Daher kann es vorkommen, dass zugunsten der Implantatprognose nicht die prothetisch günstigste Position gewählt wird (7). Bei bestrahlten Patient*innen sollten die Implantate unter suffizientem Wundverschluss gedeckt einheilen. Die Leitlinie empfiehlt zudem eine perioperative, systemische Antibiotika-Prophylaxe. Außerdem kann eine Verlängerung der Einheilzeiten sinnvoll sein (7).

2.3.2 Implantat-Einheilung und Osseointegration

Ziel einer erfolgreichen Implantation ist das Erreichen der Osseointegration, die Voraussetzung für die langfristige Stabilität des Implantats ist. Unter dem von Brånemark geprägten Begriff Osseointegration wird der funktionelle und strukturelle Verbund der Oberfläche eines belasteten Implantats mit dem umgebenden Knochen verstanden. Diese Anlagerung erfolgt direkt ohne Bildung einer bindegeweblichen Kalluszone (54, 58-61).

Bei der Insertion eines Implantates in den Kieferknochen wird durch die passgenaue Bohrung bereits eine gewisse Stabilität erzeugt, die als Primärstabilität bezeichnet wird. In der Regel liegt diese bei Drehmomenten von 20-40 Ncm. Im weiteren Verlauf kommt es zum Einheilen des Implantates und zur Ausbildung der Sekundärstabilität.

Die Knochenheilung beginnt direkt im Anschluss an die Implantatinsertion. An der Oberfläche des Implantats lagern sich Blutzellen an, welche Zytokine sowie Wachstums- und Differenzierungsfaktoren ausschütten, die für den Prozess der Einheilung des Implantats wichtig sind. Die Blutzellen organisieren sich in einem Koagulum und es bildet sich ein Fibrinnetz, welches im Sinne der Osteokonduktion im weiteren Verlauf als Gerüst für die Knochenbildung dient (59). Initial kommt es zu einer inflammatorischen Phase, die einer Fremdkörperreaktion entspricht, bei der auch Immunzellen wie Makrophagen und Leukozyten nachweisbar sind (59, 62). Zudem werden nekrotische Gewebeanteile von Osteoklasten resorbiert. Des Weiteren lagern sich Präosteoblasten an der Implantatoberfläche an, differenzieren zu Osteoblasten und beginnen mit der Bildung von Osteoid, einer nicht verkalkten Grundsubstanz. Durch Mineralisierungsvorgänge entsteht aus dem Osteoid zuerst unreifer Geflechtknochen, der dem knöchernen Kallus entspricht. Im weiteren Verlauf lagern Osteoblasten lamelläre Knochenstrukturen auf. Durch verstärkte Umbauvorgänge kommt es zu vermehrter Knochenneubildung (62, 63).

2.4 Rekonstruktive Interventionen

Im Zuge der Tumorresektion kommt es mitunter zu ausgedehnten weichgeweblichen und knöchernen Defekten. Für die Rekonstruktion solcher

Defekte stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Arten autologer Transplantate zur Verfügung. Neben freien Transplantaten und lokalen sowie gestielten Lappenplastiken kommen auch mikrovaskulär anastomosierte Transplantate zum Einsatz. Letztere können in Form von vaskularisierten Knochentransplantaten der Deckung ausgedehnter knöcherner Defekte dienen (17, 64). Hierbei erfolgt die Entnahme des Transplantats mit versorgenden Gefäßen, die im Bereich des zu deckenden Defekts mit sogenannten Anschlussgefäßen anastomosiert werden. Zu den am häufigsten genutzten mikrovaskulär anastomosierten Knochentransplantaten im Kopf-Hals-Bereich zählen das Skapula-Transplantat, das Fibula-Transplantat sowie das Crista-iliaca-Transplantat (64-68). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Begriff „Osteoplastik“ verwendet. Hiermit ist der Einsatz eines solchen Knochentransplantats gemeint.

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse nach dem PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt (69). Hierzu wurde die elektronische Datenbasis der National Library of Medicine (PubMed) systematisch durchsucht und für die Fragestellung relevante Daten erhoben (70). Anschließend wurde die Metaanalyse zum Vergleich der Implantat-Überlebensraten in bestrahltem und nicht bestrahltem Knochen durchgeführt. Die verschiedenen Analysen erfolgten unter Berücksichtigung von Studien mit einer Nachbeobachtungszeit (Follow-up) von mindestens drei beziehungsweise fünf Jahren.

Die Suche beruht auf einer Literaturrecherche von Schiegnitz et al. aus dem Jahr 2014, welche sich bereits mit der zentralen Fragestellung zum Implantatüberleben in bestrahltem und nicht bestrahltem Knochen befasste (71). Zum damaligen Zeitpunkt wurden Studien ausgewertet, die zwischen Januar 1990 und Januar 2013 veröffentlicht wurden. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Studien aus dem Zeitraum von 2007 bis 2013 für die Erstellung der 2015 veröffentlichten S3-Leitlinie „Implantatversorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ (AWMF-Nr. 007-089) herangezogen (7). Hieran anknüpfend befasst sich die vorliegende Forschungsarbeit mit Studien, die zwischen Februar 2013 und Februar 2021 veröffentlicht wurden. Dies hat zum Ziel, die damaligen Empfehlungen anhand der aktuellen Studienlage zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen. Dementsprechend dienen die Ergebnisse der Aktualisierung der oben genannten S3-Leitlinie, weshalb Inhalte dieser Arbeit in der aktuellen Version der Leitlinie sowie dem Leitlinienreport wiederzufinden sind (40). Außerdem wurden die Ergebnisse im Rahmen einer Vorveröffentlichung von Schiegnitz et al. (2022) publiziert (72).

3.1 Protokoll und Fragestellung

Die Entwicklung des Protokolls dieser Arbeit erfolgte gemäß den Anforderungen des PRISMA-Statements (69). Die zentrale Fragestellung wurde unter Nutzung des PICO-Formats (Population, Intervention, Comparison and Outcome)

ausgearbeitet und lässt sich wie folgt formulieren: „Gibt es einen Unterschied bezüglich des Implantat-Überlebens bei dentalen Implantaten in bestrahltem und nicht bestrahltem Kieferknochen?“ Das PICO-Schema ist in Abbildung 1 dargestellt.

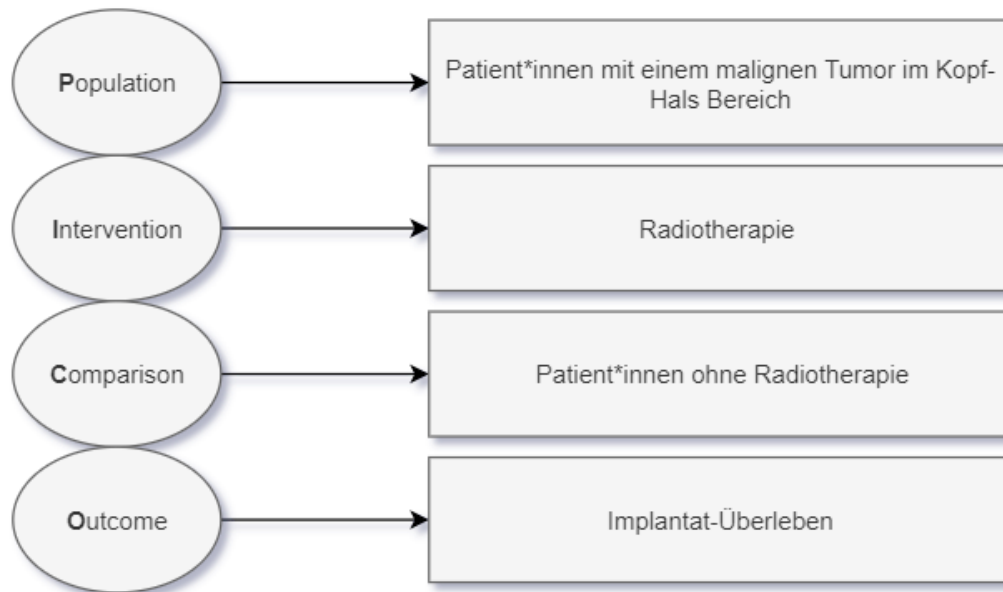


Abbildung 1 PICO - Schema

3.2 Auswahlkriterien

Inklusionskriterien:

Im Rahmen der Übersichtsarbeit wurden prospektive und retrospektive Studien sowie Fallserien in die Auswertung einbezogen, sofern sie Informationen über das Überleben dentaler Implantate bei bestrahlten Patient*innen mit einem malignen Tumor im Kopf-Hals-Bereich darlegten. Zudem mussten folgende Inklusionskriterien erfüllt sein:

1. Einschluss von mindestens zehn bestrahlten Patient*innen in der Studie
2. Veröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache
3. Prospektive Studien: randomisiert kontrollierte und nicht randomisiert kontrollierte Studien, Kohortenstudien
4. Retrospektive Studien: Kohortenstudien, Fallserien
5. Nur für die Metaanalyse: Follow-up von mindestens drei beziehungsweise fünf Jahren

Exklusionskriterien:

Konnte eine Studie die oben genannten Kriterien zum Einschluss nicht erfüllen, oder fehlten wichtige Informationen, beispielsweise die genaue Anzahl der inserierten Implantate, wurde sie in der Auswertung nicht berücksichtigt. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die erneute Insertion von „Ersatz“-Implantaten nach Implantatverlust, wenn diese Implantate in die Berechnung der Implantat-Überlebensraten dennoch als „in situ“ mit einbezogen wurden.

3.3 Informationsquellen und Suche

Als Informationsquelle für die systematische Literaturrecherche diente die elektronische Datenbasis der „National Library of Medicine“ (PubMed) (70). Diese wurde anhand der Schlagworte „dental implants“ und „irradiated patients“/“radiotherapy“ nach passenden Studien und Übersichtsarbeiten durchsucht. Anschließend erfolgte eine systematische Suche unter Nutzung der folgenden MeSH-Terms:

```
(((((dental implants[MeSH Terms]) OR (dental implantation[MeSH Terms])) OR (oral rehabilitation[MeSH Terms])) OR (dental prostheses, implant supported[MeSH Terms])) OR (osseointegrated implants[MeSH Terms])) OR (implant supported overdenture[MeSH Terms])) AND (((((((((((head and neck cancer[MeSH Terms]) OR (head and neck neoplasms[MeSH Terms])) OR (head and neck neoplasms/radiotherapy[MeSH Terms])) OR (oral cancer[MeSH Terms])) OR (ablative surgery[MeSH Terms])) OR (irradiated jaw[MeSH Terms])) OR (irradiated bone graft[MeSH Terms])) OR (squamous cell carcinoma[MeSH Terms])) OR (radiation[MeSH Terms])) OR (radiotherapy[MeSH Terms])) OR (bony reconstruction[MeSH Terms])) (Suchergebnisse dieser Arbeit vom Stand 15.04.2021. 20:00 Uhr)
```

Des Weiteren wurden die Referenzen anderer bereits publizierter Metaanalysen und Übersichtsarbeiten überprüft.

3.4 Auswahl der Studien

Im Anschluss an die systematische Suche unter Nutzung der oben genannten MeSH-Terms und die manuelle Suche wurden die Titel und Abstracts der identifizierten Publikationen begutachtet. Die so erhaltenen Ergebnisse wurden auf Publikationen eingegrenzt, die für die Fragestellung relevant erschienen.

Daraufhin erfolgte die Auswertung der Volltextversionen aller Studien, die im Zuge dieser ersten Phase selektiert worden sind. Im Falle von Unklarheiten oder fehlenden Informationen wurden die korrespondierenden Autoren kontaktiert. Nach Ausschluss von Duplikaten und Publikationen, welche den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden die verbleibenden Studien in die Übersichtsarbeit inkludiert und die gewünschten Daten extrahiert, wie zum Beispiel die Anzahl und das Alter und Geschlecht der inkludierten Patient*innen, die Dosis der Strahlentherapie und die Länge der Nachbeobachtungszeit. Für die Metaanalyse wurden daraufhin nur die Studien herangezogen, die einen Vergleich des Implantatüberlebens in bestrahltem und nicht bestrahltem Knochen boten und zudem über ein Follow-up von mindestens drei beziehungsweise fünf Jahren verfügten. Zur Darstellung des Prozesses der Studienauswahl wurde das PRISMA-Flussdiagramm verwendet, welches in Abbildung 2 zu erkennen ist.

Im weiteren Verlauf wurden die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse durch die Daten passender Studien aus dem Zeitraum von 1990 bis 2013 ergänzt, die im Rahmen der Veröffentlichung von Schiegnitz et al. (2014) dargestellt wurden (71).

3.5 Prozess der Datengewinnung und statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit XXX (Mathematiker, Statistiker; Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Johannes-Gutenberg-Universität Mainz).

Die Analyse der Studien, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, erfolgte bezüglich des Endpunktes „Implantat-Überleben“. Dies wird als das Verbleiben des Implantats in situ definiert, unabhängig von weiteren Faktoren, wie dem Zustand des periimplantären Gewebes oder der Suprakonstruktion. Der Endpunkt wurde für bestrahlte sowie nicht bestrahlte Patient*innen erhoben. Ferner wurde untersucht, ob in den Studien weitere Faktoren festgestellt wurden, die einen Einfluss auf das Implantatüberleben nahmen. Zu solchen möglichen Einflussfaktoren zählten unter anderem der Zeitpunkt der Implantation in Bezug auf die Radiotherapie, die Dauer der Einheilphase der Implantate vor der Belastung, die Qualität des Knochens, in den die Implantate inseriert wurden oder die Position der Implantate in Ober- oder Unterkiefer. Die Daten wurden

aus den Volltextversionen der Studien extrahiert sowie durch Rückfragen an die korrespondierenden Autoren ergänzt.

Für die Metaanalyse wurde das Softwareprogramm Review Manager (RevMan, [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020) verwendet, mit dessen Hilfe die Daten ausgewertet und der Gesamteffekt eingeschätzt wurde. Hierzu wurde der p -Wert berücksichtigt und die Ergebnisse als signifikant befunden, wenn der p -Wert kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) war. Für die jeweiligen Analysen wurden Walddiagramme (forest plot) und Trichterdiagramme (funnel plot) generiert.

3.6 Beurteilung des Verzerrungsrisikos der einzelnen Studien

Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos wurden die Studien in Bezug auf ihre interne und externe Validität geprüft. Hierzu kamen zwei verschiedene Verfahren zum Einsatz. Bei Kohortenstudien, also solchen, die einen Vergleich zwischen einer bestrahlten Patientengruppe und einer nicht bestrahlten Kontrollgruppe boten, erfolgte die Validitätsbewertung angelehnt an die New-Castle-Ottawa-Skala (73). Bei Studien, die nur Patient*innen mit einer Radiotherapie einschlossen, jedoch keine unbestrahlte Kontrollgruppe aufwiesen, wurde die Bewertung in Anlehnung an MOGA et al. (2012) durchgeführt (74). Diese Studien werden als „Fallserien“ bezeichnet. Diese Bewertung des Verzerrungsrisikos erfolgte unter AWMF-Moderation im Zuge der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Implantatversorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ (AWMF-Nr. 007-089) unter der Leitung von XXX (AWMF) und XXX (AWMF) (7). Die Ergebnisse wurden zur Aktualisierung herangezogen und sind dementsprechend im zugehörigen Leitlinienreport zu finden (75).

Die Bewertung wurde von zwei unabhängigen Autoren durchgeführt. Im Anschluss wurden die Ergebnisse verglichen und überarbeitet. Da in allen abweichenden Punkten eine Einigung gefunden werden konnte, wurde keine dritte Person hinzugezogen.

3.6.1 Beurteilung der Evidenz der Kohortenstudien nach New-Castle-Ottawa

Die Bewertung der internen Validität erfolgt anhand folgender Punkte:

1. Selektion der Fälle und Kontrollen

Sind die selektierten Fälle sowie die Kontrollgruppe repräsentativ für die Durchschnittspopulation? Sind sie adäquat und verständlich beschrieben? Sind mögliche Risikofaktoren angeben?

2. Vergleichbarkeit von Fällen und Studien

Sind die beiden Gruppen vergleichbar, beispielweise bezüglich der Anzahl der Proband*innen pro Gruppe, der Alters- und Geschlechtsverteilung oder den jeweiligen Erkrankungen?

3. Intervention

Wird die durchgeführte Intervention adäquat beschrieben und erhoben? Sind die Faktoren bei der Implantation, die einen möglichen Einfluss auf den Endpunkt Implantatüberleben haben könnten, wie z.B. die Knochenqualität oder die Dosis der Radiotherapie, nachvollziehbar beschrieben?

4. Outcome

Ist der Endpunkt Implantatüberleben adäquat beschrieben und erhoben worden? Ist das Follow-up der Studie lang genug gewählt, so dass der Endpunkt sinnvoll beurteilt werden kann?

Für die Beurteilung der externen Validität der Kohortenstudien wurden folgende Kriterien angewandt:

1. Ist das Patientenkollektiv der Studie auf das Kollektiv im Behandlungsalltag übertragbar?
2. Ist die durchgeführte Behandlung auf den alltäglichen Ablauf in der Praxis übertragbar?
3. Fand die durchgeführte Behandlungen unter Bedingungen statt, die sich in der Praxis erfüllen und reproduzieren lassen?

Die Beurteilung der Punkte erfolgte mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ (73).

3.6.2 Beurteilung der Evidenz der Fallserien angelehnt an MOGA et al. (2012)

Zur Beurteilung der internen Validität dienten folgende Kriterien:

1. Wurden die selektierten Fälle adäquat beschrieben? Sind die Patientendaten in ausreichendem Umfang angegeben?
2. Wurde die Intervention adäquat beschrieben und erhoben? Sind die Angaben bezüglich der Implantation ausreichend? Sind die Faktoren, die hierbei einen Einfluss auf das Überleben der Implantate nehmen könnten, beschrieben?
3. Wurde der Endpunkt adäquat beschrieben und erhoben und reichte die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) der Studien aus, um den Endpunkt beurteilen zu können?

Die externe Validität wurde, analog zur Bewertung der externen Validität der Kohortenstudien, anhand der folgenden Punkte bewertet:

1. Ist das Patientenkollektiv der Studie auf das Kollektiv im Behandlungsalltag übertragbar?
2. Ist die durchgeführte Behandlung auf den alltäglichen Ablauf in der Praxis übertragbar?
3. Fand die durchgeführte Behandlungen unter Bedingungen statt, die sich in der Praxis erfüllen und reproduzieren lassen?

Die Punkte wurden ebenfalls mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ bewertet (74).

3.6.3 Gesamtbewertung der Evidenz bezüglich des Endpunkts Implantatüberleben

Zur Beurteilung der Aussagesicherheit erfolgte die Bewertung der Studienqualität orientiert an den Vorgaben der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Arbeitsgruppe (76). Hierbei wurde der Endpunkt „Implantat-Überleben“ betrachtet und eine Einstufung der Qualität in hoch ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$), gering ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) oder sehr gering ($\oplus\ominus\ominus\ominus$) durchgeführt. Das Vorliegen folgender Punkte führte zu einer Abstufung um eine Stufe (hohes Verzerrungsrisiko, *serious risk of bias*) oder zwei Stufen (sehr hohes Verzerrungsrisiko, *very serious risk of bias*).

- Indirektheit des Endpunktes. Das Implantatüberleben wurde im Rahmen der Studie nicht direkt untersucht und erhoben, sondern beispielsweise aus den gegebenen Angaben errechnet.

- Heterogenität der Ergebnisse
- Mangelnde Präzision (Vorliegen weiter Konfidenzintervalle)
- Verdacht auf oder Nachweis von Publikationsbias
- Bei Studien, die keinen randomisiert kontrollierten Studienaufbau aufwiesen, erfolgte automatisch eine Abstufung um 2 Stufen.

Ab einer Abwertung um zwei Stufen oder zwei Abwertungen um eine Stufe ist als Einordnung der Qualität maximal nur noch „moderat“ ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) möglich.

Über diese Qualitätsbewertung hinaus erfolgte die Bewertung der Evidenzlevel der einzelnen Studien in „Level of Evidence (LoE)“ nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (77). Hierbei wurde sowohl das Verzerrungsrisiko der jeweiligen Studie anhand ihrer internen und externen Validität als auch die Bewertung der einzelnen Studien, angelehnt an die Methode nach GRADE, und der Studientyp berücksichtigt.

3.7 Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse der extrahierten Daten aller in der Übersichtsarbeit berücksichtigten Studien wurden in einer Tabelle gesammelt und verglichen. Als Ergänzung hierzu diente eine zweite Tabelle mit zusätzlichen Informationen, beispielsweise zur Ursache des Implantatverlusts. Die Metaanalyse wurde mit den hierfür selektierten Studien durchgeführt (Kapitel 3.7.1) und durch zusätzliche Analysen (Kapitel 3.7.2) ergänzt.

3.7.1 Durchführung der Meta-Analyse

Die Metaanalyse der Studiendaten von 2013 bis 2021 wurde, wie im Folgenden beschrieben, durchgeführt. Als experimentelle Gruppe wurde die Gruppe der bestrahlten Patient*innen festgelegt. Die Rate der Implantatverluste innerhalb dieser ersten Gruppe wurde mit der Verlustrate innerhalb einer zweiten Gruppe, der Kontrollgruppe, verglichen. Diese bestand aus einem Kollektiv nicht bestrahlter Patient*innen. Zu diesem Zweck wurde eine Analyse der dichotomen Daten der beiden Gruppen durchgeführt, wobei die Mantel-Haenszel-Statistik mit dem „fixed effects“-Modus angewandt wurde. Hierbei wurden die „odds ratio“ als zu messender Effekt und das Konfidenzintervall von 95% festgelegt. Im Zuge der Analyse wurden daraufhin in beiden Gruppen die jeweilige Anzahl der Implantatverluste der Studie („Event“) sowie die Anzahl der insgesamt

insetierten Implantate („Total“) eingegeben. Die Ergebnisse wurden auf ihre Signifikanz geprüf, wobei ein p - Wert von weniger als 0,05 ($p < 0,05$) als statistisch signifikant gewertet wurde.

Um den Einfluss der Knochenqualität auf den Endpunkt zu untersuchen, erfolgte eine weitere Metaanalyse unter Anwendung der oben genannten Einstellungen der statistischen Analyse. In diesem Fall wurde die Verlustrate von Implantaten, die in bestrahlte Osteoplastiken insetiert wurden, mit der Rate der Implantatverluste in bestrahltem ortständigem Knochen verglichen.

3.7.2 Zusätzliche Analysen

Im Anschluss an die Auswertung der aktuellen Datenlage wurden die Werte des Weiteren unter Berücksichtigung der Daten aus dem Zeitraum von 1990 bis 2013 ergänzt. Hierzu wurden alle Studien aus der vorherigen Literaturrecherche von Schiegnitz et al. (2014) (71), die den oben genannten Kriterien entsprachen, erneut überprüf und in die Untersuchung eingeschlossen. Die Beurteilung der Validität der Kohortenstudien und Fallserien für die ergänzende Analyse fand entsprechend Kapitel 3.6.1 und 3.6.2 statt. Mit dem erweiterten Datensatz wurden die Analysen, wie in Abschnitt 3.7.1 beschrieben, für alle inkludierten Studien aus dem Zeitraum von 1990-2013 durchgeführt. Es erfolgte hierbei ein Vergleich der Implantat-Verluste bei bestrahlten und nicht bestrahlten Patient*innen, sowie in bestrahlten Osteoplastiken und dem bestrahlten natürlichen Kieferknochen, jeweils für alle Studien mit einem Follow-up von mindestens drei bzw. fünf Jahren.

Des Weiteren wurden die Verlustraten der Implantate in Oberkiefer und Unterkiefer verglichen. Dies geschah mithilfe einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2021, die diesbezüglich Informationen lieferten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren aufwiesen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 29 Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2021 ausgewählt und deren Daten extrahiert. Innerhalb dieser Studien lag das Implantatüberleben bei durchschnittlich 91,1%. Von den 29 inkludierten Studien wurden daraufhin elf Studien, deren Follow-up mindestens drei bzw. fünf Jahre betrug, für die Metaanalyse selektiert. Die Metaanalyse zeigte signifikant höhere Verlustraten für Implantate, die in bestrahlten Knochen inseriert wurden, als in der nicht bestrahlten Kontrollgruppe (2013-2021 Follow-up ≥ 3 Jahre $p < 0,001$, OR 2,07, CI [1,54 - 2,97], Follow-up ≥ 5 Jahre $p = 0,003$, OR 1,8, CI [1,21 - 2,67]). Zudem ergab sich für die Untersuchung der Knochenqualität ein geringeres Implantatüberleben in bestrahlten Osteoplastiken verglichen mit bestrahltem ortständigem Knochen (2013-2021 Follow-up ≥ 3 Jahre $p = 0,001$, OR 3,34 CI [1,60 - 7,00], Follow-up ≥ 5 Jahre: $p = 0,001$, OR 5,14, CI [1,98 - 14,02]).

Im weiteren Verlauf wurden die Daten durch Werte aus elf Studien von 1990 bis 2013 aus der vorherigen Literaturrecherche von Schiegnitz. et al. (2014) ergänzt (71). Die Ergebnisse der ersten Metaanalyse für den Zeitraum von 2013 bis 2021 wurden durch die zusätzlich durchgeführten Analysen unter Berücksichtigung des erweiterten Datensatzes der Studien von 1990 bis 2021 bestätigt (1990-2021 RT vs. NRT Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,75 - 2,42]; Follow-up ≥ 5 Jahre $p < 0,001$, OR 1,97, CI [1,63 - 2,37]; 1990-2021 RT GB vs. RT AB Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,44 - 2,94]; Follow-up ≥ 5 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,26, CI [1,50 - 3,40]).

4.1 Auswahl der Studien

Die systematische MeSH-Term-Suche resultierte in 502 Studien, deren Titel und Zusammenfassungen (Abstracts) ausgewertet wurden, um die Ergebnisse auf Publikationen einzugrenzen, die für die Fragestellung von Interesse sein könnten. Des Weiteren wurden fünf Studien hinzugefügt, die durch die manuelle Suche in der PubMed Bibliothek identifiziert wurden. Letztendlich wurden 58 Studien herausgearbeitet, die einer genaueren Analyse unterliefen. Nach dem Ausschluss von 29 ungeeigneten Studien wurden 29 Studien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen und die gewünschten Daten extrahiert. Die

ausgeschlossenen Studien sowie der Grund der Exklusion sind Tabelle 8 im Anhang zu entnehmen.

Elf Studien mit einem Follow-up von mindestens drei, bzw. fünf Jahren wurden für die Metaanalyse herangezogen. Für die zusätzliche Analyse unter Berücksichtigung der Daten von 1990 bis 2013 wurden elf Studien aus der damaligen Literaturrecherche hinzugefügt. Hierbei handelte es sich um zehn Studien, die einen Vergleich zwischen einer bestrahlten Patientengruppe und einer nicht bestrahlten Kontrollgruppe boten. Außerdem lieferte einer weitere Studie Daten zum Vergleich von Implantaten in bestrahlten Osteoplastiken mit solchen in bestrahltem ortsständigem Knochen. Abbildung 2 zeigt das PRISMA-Flussdiagramm der Studienselektion (78).

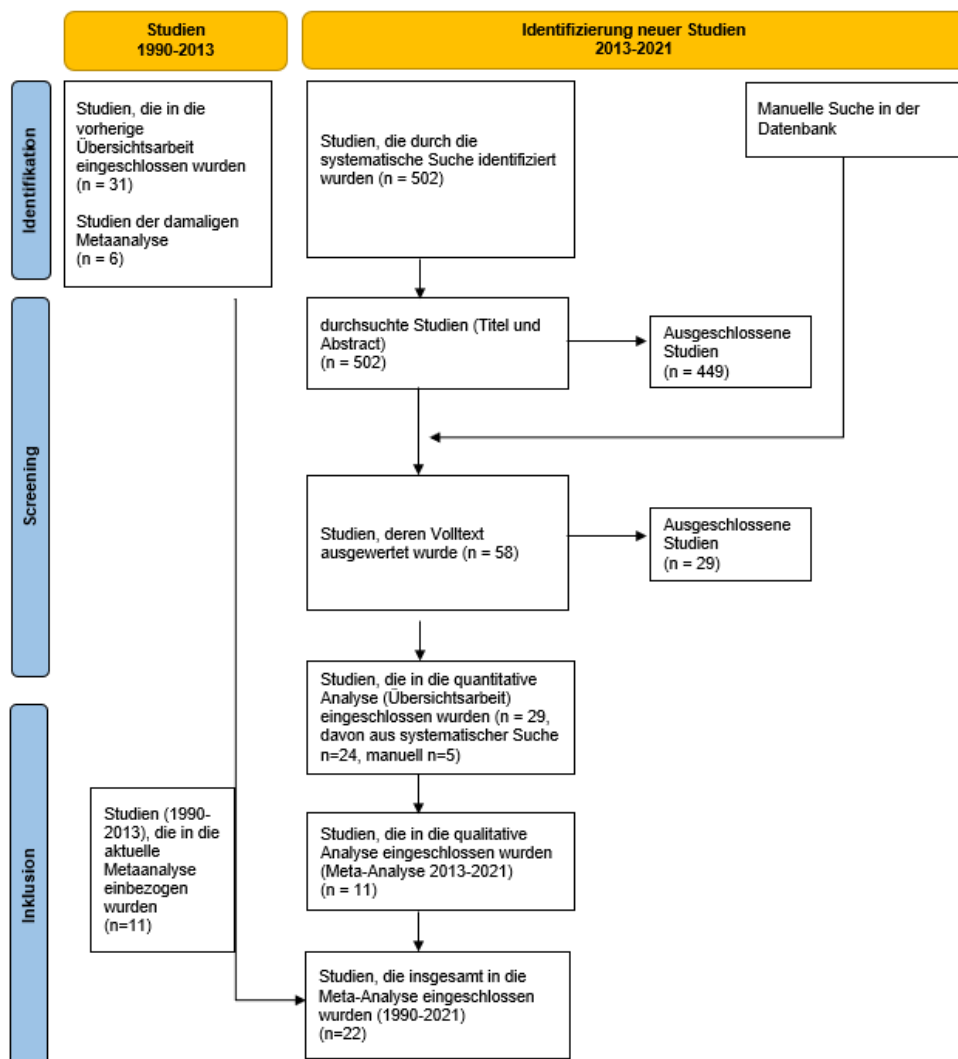


Abbildung 2 PRISMA Flussdiagramm

Bezüglich des Einflusses der Knochenqualität fanden sich im Zeitraum von 2013 - 2021 insgesamt 12 Studien, die Daten zum Vergleich der Ergebnisse in lokalem Knochen und Osteoplastiken beinhalteten. Die Ergebnisse von fünf Studien mit einem Follow-up von mindestens drei Jahren sowie drei Studien mit einem Follow-up von mindestens fünf Jahren wurden für die Durchführung einer metaanalytischen Auswertung herangezogen. Hierbei wurde die Anzahl der Implantatverluste in bestrahlter Osteoplastik mit den Verlusten in bestrahltem ortsständigem Knochen verglichen. Des Weiteren dienten die Daten von vier (Follow-up \geq drei Jahre) beziehungsweise drei (Follow-up \geq fünf Jahre) Studien aus dem Zeitraum von 1990 bis 2013 der Ergänzung dieser Metaanalyse.

Die zusätzliche Analyse bezüglich der Verlustraten von Implantaten im Oberkiefer verglichen mit dem Unterkiefer beinhaltete Daten von fünf Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2021 mit einem Follow-up von mindestens drei Jahren.

Von den 29 selektierten Studien der Übersichtsarbeit wurden 18 Studien nicht für die Metaanalyse herangezogen. Hauptgrund hierfür war, neben einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit im Fall von 8 Studien (79-86), das Fehlen einer Kontrollgruppe von Patient*innen ohne Radiotherapie bei ebenfalls 8 Studien (8, 87-93). In der Studie von Ettl et al. (2020) (94) wurde nicht das Überleben, sondern der Erfolg dentaler Implantate gemäß einer modifizierten Version der Kriterien nach Albrektsson (95) erhoben und die Werte demnach nicht in der Metaanalyse berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Studie von Dholam et al. (2013) nicht in die Auswertung inkludiert, da diese zwar neben dem Implantaterfolg auch die Rate der Osseointegration angaben, es jedoch nicht festzustellen war, ob diese mit dem Implantatüberleben gleichgesetzt werden kann (96).

4.2 Studienmerkmale

Das Kollektiv der eingeschlossenen Studien von 2013 bis 2021 beinhaltete insgesamt 1633 Patient*innen, bei denen 6645 Implantate inseriert wurden. Von diesen wurden 4031 in bestrahlten Knochen eingebracht. Dem gegenüber erhielten die Patient*innen der nicht bestrahlten Kontrollgruppe 2641 dentale Implantate. Hierbei wurden die 17 Patient*innen der Studie von Di Carlo et al. (2019) (90) mit 84 Implantaten in bestrahltem Knochen nicht mit einbezogen, da

sich die Daten teilweise mit den Daten der Studie von Pompa et al. (2015) (80) überschneiden.

Die in dieser Übersichtsarbeit untersuchten Studien differierten in ihrem Patientenkollektiv und Aufbau. So lag die Anzahl der Patient*innen mit Implantaten zwischen zehn (Sandoval et al. 2020 (89)) und 246 (Ch'ng et al. 2016 (83)). Des Weiteren variierten die Zeiträume der Nachbeobachtung. Mit sieben Monaten wies die Studie von Sandoval et al. (2020) (89) das kürzeste Follow-up auf, wohingegen die Patient*innen der Studie von Doll et al. (2015) (97) mit bis zu 121 Monaten am längsten nachbeobachtet wurden.

Bei der Mehrzahl der Studien wurden die Implantate im Anschluss an die Radiotherapie inseriert. Dementgegen erfolgte bei drei Studien die Implantation vor der Bestrahlung (86, 89, 98). Bei vier weiteren fehlten die Angaben zum Zeitpunkt der Implantation in Bezug auf die Strahlentherapie (8, 85, 99, 100). Zur Frage der Dosis der Kopf-Hals-Bestrahlung ergaben sich insgesamt hohe Werte. Bei den meisten Studien lag die durchschnittliche Dosis über 50 Gray bis hin zu maximal 81,6 Gray in der Studie von Fierz et al. (2013) (99). Im Gegensatz hierzu wurden die Patient*innen der Studien von Pompa et al. (2015) (80) und Di Carlo et al. (2019) (90) mit weniger als 50 Gray bestrahlt. Ebenso erhielt ein Teil der Patient*innen der Studien von Hessling et al. (2015) (81) und Rana et al. (2016) (87) niedrigere Strahlendosen. Im Rahmen der Studie von Dholam et al. (2013) lag die Dosis bei Knochentransplantaten mit 50-60 Gray teilweise über der im natürlichen Knochen verwendeten Dosis von 20 bis 60 Gray (96). Einzelwerte hierzu lagen jedoch nicht vor.

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden keine weiteren Untersuchungen bezüglich eines Unterschiedes des Implantatüberlebens im Zusammenhang mit der Dosis oder Art der Bestrahlung durchgeführt. Dies begründet sich darin, dass nur drei Studien exakte Werte zur Dosis im Bereich des Implantats lieferten (86, 88, 91) und zudem die Angaben zur Durchführung sowie die Art der Radiotherapie über das Studienkollektiv hinweg sehr heterogen waren.

Elf der inkludierten Studien ermittelten Ergebnisse zum Überleben von Implantaten im Oberkiefer verglichen mit dem Unterkiefer, wovon fünf Studien ein Follow-up von mindestens drei Jahren aufwiesen. Vier weitere Studien untersuchten nur Implantate, die in den Unterkiefer inseriert wurden. Weitere mögliche Einflussfaktoren, wie beispielsweise das Alter und Geschlecht der

Moore et al. (2019) (82)										
Flores-Ruiz et al. (2018) (103)										
Burgess et al. (2017) (84)										
Ernst et al. (2016) (104)										
Barber et al. (2016) (105)										
Ch'ng et al. (2016) (83)										
Pompa et al. (2015) (80)										
Hessling et al. (2015) (81)										
Doll et al. (2015) (97)										
Hakim et al. (2015) (106)										
Jacobsen et al. (2014) (107)										
Korfage et al. (2014) (98)										
Gander et al. (2014) (79)										
Dholam et al. (2013) (96)										
Fierz et al. (2013) (99)										
Gesamt										
Ja	21	3	11	21	21	21	21	20	8	7
Unklar		17	9					1	12	14
Nein		1	1						1	

1 Selektierte Fälle / Kontrollen 2 Vergleichbarkeit 3 Intervention a) adäquat erhoben b) adäquat beschrieben, 4 Ergebnis/Outcome a) adäquat beschrieben b) adäquat erhoben c) Follow-up lang genug? 5 Patient*innen 6 Behandlungsplan 7 Setting; grün=ja, orange=unklar, rot=nein

4.3.2 Beurteilung der Evidenz der Fallserien angelehnt an MOGA et al. (2012)

Die Ergebnisse der Beurteilung der internen und externen Validität der Fallserien können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2 Übersicht der Validität der Fallserien

Studie	Interne Validität				Externe Validität		
	1	2	3		4	5	6
			a	b			
Neckel et al. (2021) (88)	grün	grün	grün	grün	grün	orange	grün
Sandoval et al. (2020) (89)	grün	orange	grün	rot	grün	orange	orange
Di Carlo et al. (2019) (90)	grün	grün	grün	grün	grün	orange	orange
Papi et al. (2019) (91)	grün	orange	orange	grün	grün	grün	grün
Curi et al. (2018) (92)	grün	grün	grün	grün	grün	orange	orange
Rana et al. (2016) (87)	grün	orange	grün	grün	grün	orange	orange
Nack et al. (2015) (93)	grün	grün	rot	grün	grün	grün	orange
Buurman et al. 2013 (8)	grün	rot	rot	grün	grün	orange	orange
Gesamt							
Ja	8	4	5	7	8	2	2
Unklar		3	1			6	6
Nein		1	2	1			

1 Selektierte Fälle 2 Intervention 3 Ergebnis/Outcome a) adäquat beschrieben b) Follow-up lang genug? 4 Patient*innen 5 Behandlungsplan 6 Setting; grün=ja, orange=unklar, rot=nein

Die abschließende Studienbewertung modifiziert nach GRADE ist in Tabelle 3 dargestellt. Zudem ist die Einstufung des Evidenzlevels (LoE) der jeweiligen Studie angegeben. Diese Level wurden für die Beurteilung der Evidenz im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie verwendet. Die vorliegenden inkludierten Studien konnten, orientiert an den Oxford Kriterien (Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence), in die folgenden drei Evidenz-Gruppen eingeteilt werden (77).

IIb prospektive Kohortenstudie

IIIb retrospektive Kohortenstudie

IV Fallserie oder abgewertete Kohortenstudie

Tabelle 3 Bewertung der Evidenz der einzelnen Studien, LoE

Studie	Bewertung Mod. n. GRADE	Anmerkung	LoE
Neckel 2021 (88)	++(+)	PS, RT	IV
Pieralli 2021 (101)	+++	RS, C	IIIb
<i>Ettl 2020 *</i> (94)	++(+)	<i>PS, C</i>	<i>IIb</i>
Patel 2020 (100)	++(+)	RS, C	IIIb
Alberga 2020 (86)	++(+)	PS, RT	IV
Sandoval 2020 (89)	+(+)	RS, RT, GB	IV
Di Carlo 2019 (90)	++	RS, RT	IV
Moore 2019 (82)	++	RS, C	IV (IIIb)
Woods 2019 (85)	++	RS, C	IV (IIIb)
Laverty 2019 (102)	+++	RS, C	IIIb
Papi 2019 (91)	+++	RS, RT	IV
Curi 2018 (92)	+++	RS, RT	IV
Flores-Ruiz 2018 (103)	+(+)	RS, C	IV
Burgess 2017 (84)	++	RS, C	IIIb (IV)
Rana 2016 (87)	++	RS, RT	IV
Ernst 2016 (104)	+++	RS, C	IIIb
Barber 2016 (105)	+(+)	RS, C, GB	IIIb (IV)
Ch'ng 2016 (83)	+++	RS, C	IIIb
Pompa 2015 (80)	+++	RS, C	IIIb
Hessling 2015 (81)	++(+)	RS, C	IIIb
Nack 2015 (93)	+++	PS(?), RT	IV
Doll 2015 (97)	++(+)	RS, C	IIIb
Hakim 2015 (106)	++(+)	RS, C, GB	IIIb (IV)
Jacobsen 2014 (107)	++	RS, C	IV
Korfage 2014 (98)	++(+)	PS, C	IIb (IV)
<i>Gander 2014 *</i> (79)	++(+)	<i>RS, C</i>	<i>IIIb (IV)</i>
<i>Dholam 2013 *</i> (96)	++	<i>RS, C</i>	<i>IV</i>
Buurman 2013 (8)	+(+)	RS, RT	IV
Fierz 2013 (99)	++	RS, C	IIIb

RS: retrospektiv, PS= prospektiv, RT= Radiotherapie, C= Kontrollgruppe, GB= nur Osteoplastik *kursiv geschriebene Studien gaben nur Erfolgsraten bzw. die Rate der Osseointegration an.

Die zusätzlich durchgeführte Beurteilung der Validität für die ergänzende Analyse (Literatur 1990-2013), entsprechend Absatz 3.6.1 und 3.6.2, kann den Tabellen 9 und 10 im Anhang entnommen werden.

4.3.3 Gesamtbewertung der Evidenz bezüglich des Endpunkts Implantatüberleben, Bewertung des Verzerrungsrisikos

Zu der Fragestellung der Überlebensraten dentaler Implantate im Rahmen der oralen Rehabilitation von Tumorpatient*innen lagen 29 Studien vor. Diese unterteilten sich in 21 Kohortenstudien (18 retrospektiv, 3 prospektiv) und 8 Fallserien (6 retrospektiv, 2 prospektiv). In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt Implantatüberleben erfolgte eine Abwertung für folgende Punkte.

- **Indirektheit:** Das Implantatüberleben wurde bei 25 der 29 Studien direkt erhoben (86,2 %). Bei vier Studien wurde der Endpunkt indirekt erhoben (13,7 %) (8, 88, 96, 106). Hinzuzufügen ist, dass sich die Definition des Endpunktes („Überleben“) innerhalb der Studien teilweise unterschied oder nicht genauer beschrieben wurde. Daher erfolgte eine Abstufung um eine Stufe.
- **Heterogenität der Ergebnisse:** Die Ergebnisse der Metaanalyse erwiesen sich für drei der zusätzlichen Analysen als heterogen. Da dies die zusätzlichen Analysen betrifft, erfolgte für die Gesamtbewertung zum Endpunkt Implantatüberleben keine Abstufung (RT vs. NRT1990 bis 2021 Follow-up \geq 36 Monate $I^2 = 33\%$, Follow-up \geq 60 Monate $I^2 = 47\%$, OK vs. UK 2013-2021 $I^2 = 44\%$).
- **Mangelnde Präzision:** Für diesen Unterpunkt erfolgte keine Abstufung.
- **Verdacht/Nachweis von Publikationsbias:** Die Patientenkollektive der Studien von Di Carlo et al. (2019) (90) und Pompa et al. (2015) (80) scheinen teilweise übereinzustimmen. Um die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren, wurden die Werte von Di Carlo et al. (2019) (90) daher nur in der Übersichtstabelle aufgeführt und nicht in die Auswertung der Überlebensraten mit einbezogen. Daher erfolgte keine Abstufung für diesen Unterpunkt.
- Es liegt keine randomisiert kontrollierte Studie vor. Deshalb erfolgte automatisch eine Abstufung um zwei Stufen.

Die zusammenfassende Studienbewertung wurde nach den GRADE-Vorgaben durchgeführt. Das Verzerrungsrisiko wurde insgesamt als **hoch** eingestuft, die Evidenz der Studien als **gering**.

4.4 Ergebnisse der einzelnen Studien

Aufbau und Ergebnisse der einzelnen Studien aus dem Zeitraum von 2013 - 2021 sind in nachfolgender Tabelle 4 dargestellt. Diese Daten ergänzend liefert Tabelle 11 im Anhang weitere Informationen zu den Studien, den Ursachen des Implantatverlusts und möglichen Einflussfaktoren auf das Implantatüberleben.

Tabelle 4 Systematische Übersicht der inkludierten Studien der Literaturrecherche für den Zeitraum von Februar 2013 bis Februar 2021

Studie	Studien-Typ	Pat.-anzahl (Alter, von-bis in Jahren)	Anzahl und Lokalisation der Implantate	Be-strahlungs-Dosis (von-bis) in Gray	Grunderkrankung	Zeitpunkt der Implantat-Insertion	Zeit-Raum der Studie	Follow-up (in Monaten)	Zielgröße: Implantat-Überlebens-rate	Erfolgsrate	Bewertung der Studie + = positiv - = negativ	Mod nach GRADE (++++ bis +)	Evidenz-typ (LoE)
Neckel et al. 2021 (88)	PS	15 6 Frauen Alter 59,3 (48-71) 9 Männer Alter 61,3 (51-71)	81 Max 26 Man 55 Lokaler Knochen, bestrahlt	Implantatbett Max 29,02 Man 45,95 Pro Implantat 40,7 Tumor 66,9 (54-78,2) Dosis signifikant höher in Man ($p < 0,01$)	Plattenepithelkarzinom (PECA, n=13) Mukoepidermoidkarzinom (n=1) EBV positives Karzinom (n=1)	6 Monate nach Bestrahlung	k.A.	36	Gesamt 97,5% (79/81)	k.A.	+ PS + langes Follow-up - wenig Pat. - nur bestrahlte Pat. - Endpunkt: Einfluss der Dosis der RT auf das periimplantäre Gewebe	++(+)	IV
Pieralli et al. 2021 (101)	RS	57 (68.3 ± 10.3 Jahre 39-91) 37 Tumorpat. (18 mit RT, 19 ohne RT)	322 Max 128 Man 194 Tumor-Gruppe 217 Lokaler Knochen 170 Osteoplastik 47 RT 113 NRT 104 Kontrollgruppe 105	≤ 78.2	PECA (n=34), Mukoepidermoidkarzinom (n=1), Ameloblastom (n=1), Odontogene Keratozyste (n=1)	6 Monate nach Bestrahlung	k.A.	81.2 ± 50.3	Kontrollgruppe (Pat. ohne Tumor) 100% (105/105) Tumorpat. 98,2% (213/217) RT 98,2% (111/113) NRT 98,1% (102/104) Osteoplastik 97,9% (46/47) RT 95,2% (20/21) NRT 100% (26/26) Lokaler Knochen 98,2% (167/170) RT 98,9% (91/92) NRT 97,4% (76/78)	k.A.	+ viele Pat. + RT und NRT bei Tumorpat. + gesunde Kontrollgruppe - RS	+++	IIIb

<p>Ettl et al. 2020 (94)</p> <p>Studie präsentiert endgültige Ergebnisse einer 2016 veröffentlichten Publikation (Ettl et al. 2016 (108))</p>	PS	<p>39 (60, 48-82)</p> <p>Zu Beginn: 52 (62,9; 47-84)</p> <p>Verstorben 11</p> <p>Non-Compliant 2</p>	<p>234</p> <p>Max 92</p> <p>Man 142</p> <p>RT 177</p> <p>NRT 57</p> <p>Lokaler Knochen 192</p> <p>Osteoplastik 42</p>	61,7 (40-72)	Maligner Tumor der Mundhöhle, des Nasopharynx, Oropharynx oder Laryngopharynx	45 Monate (12-217) nach Bestrahlung	2009-2014	24	Gesamt: 92,3% (216/243)	<p>Gesamt 1 Jahr 86,3% (184/234)</p> <p>2 Jahre 78,6% (202/234)</p> <p>Max 73,9% (68/92)</p> <p>Man 81,7% (116/142)</p> <p>Lokaler Knochen 81,2% (155/191)</p> <p>Osteoplastik 69,1% (29/42)</p> <p>RT 76,7% (135/176)</p> <p>Innerhalb PTV 76,2% (48/63)</p> <p>Außerhalb PTV 77% (87/113)</p> <p>NRT 86% (49/57)</p>	<p>+ PS</p> <p>+ viele Pat.</p> <p>+ Vergleich RT/NRT</p> <p>- kurzes Follow-up</p> <p>- bei den Risikofaktoren beziehen sich die Angaben auf den Implantaterfolg</p>	++(+)	IIb
<p>Patel et al. 2020 (100)</p>	RS	<p>115 (61, 18-91)</p>	<p>376</p> <p>Max 99</p> <p>Man 277</p> <p>RT 132</p> <p>NRT 244</p> <p>Lokaler Knochen 333 (RT123, NRT 210)</p> <p>Osteoplastik 43 (RT 9, NRT 34)</p> <p>14 Zygoma-Implantate</p>	61	PECA (n=55)	<p>70% nach, 30% während der Tumoresektion</p> <p>k.A. zu Zeitintervall in Bezug auf RT</p>	2001-2018	46,9 (1,32-153,12)	<p>Unter Ausschluss der Zygoma-Implantate Gesamt 97.5% (353/362)</p> <p>RT 96.7% (117/121)</p> <p>NRT 97.9% (236/241)</p> <p>Lokaler Knochen 98.1% (313/319)</p> <p>RT 97.3% (109/112)</p> <p>NRT 98.6% (204/207)</p> <p>Osteoplastik 93% (40/43)</p> <p>RT 88.9% (8/9)</p> <p>NRT 94.1% (32/34)</p>	<p>+ viele Pat.</p> <p>+ Vergleich RT/NRT</p> <p>+ langes Follow-up</p> <p>- RS</p>	++(+)	IIIb	

Alberga et al. 2020 (86)	PS	29 (63,4±11,1 31-81)	58 Man RT 42 NRT 16	Primäre RT (8 Pat.) Tumor 70 Implantatbett 32,9 ± 4,8 (27-40) Adjuvante RT (13 Pat.) Tumor 62,4 ±7,4 (46-70) Implantatbett 41,1 ±21,5 (2,1-64,4)	Tumor im Kopf-Hals-Bereich (k.A.)	Sofort-implantation Durchschnittlich 5,3 Wochen vor adjuvanter RT Durchschnittlich 2,9 Wochen vor primärer RT	2014-2017	18,5 (median)	Gesamt: 93,1% (54/58) RT 90,5% (38/42) NRT 100% (16/16)	k.A. 9 Pat. ohne Suprakonstruktion (Rezidiv/ Metastase n=5, Implantatverlust n=2, Schmerzen periimplantär n=1)	+ viele Pat. + genaue Bestrahlungsdosis + Vergleich RT/NRT + PS - kurzes Follow-up - Tumoren nicht genau beschrieben	++(+)	IIb
Sandoval et al. 2020 (89)	RS	10 mit Impl. Alter 70 (50-74) (10 Pat. ohne Impl. als Kontrollgruppe, nicht berücksichtigt)	29 Alle Implantate in bestrahltes Fibula-Tx postoperative RT	Median 60 (60-70) Postoperativ 7 Pat. IMRT 3 Pat. VMAT	PECA (n=7) Spindelzell-Karzinom (n=1) Adenoid cystisches Karzinom (n=1) Osteosarkom (n=1)	Sofort-implantate 2 (1-4) Monate vor Bestrahlung (RT median 59 Tage postop.)	2015-2018	Nach Operation 7 (3-14) Nach Ende der RT 3.5 (0-11)	Gesamt 93,1% (27/29)	k.A.	- wenig Pat. mit Implantaten - nur RT - RS - sehr kurzes Follow-up	++(+)	IV
Di Carlo et al. 2019 (90)	RS	17 (51±19)	84 Lokaler Knochen, bestrahlt Max 36 (ant. 13, post. 23) Man 48 (ant. 14, post. 34)	< 50	Plattenepithelkarzinom (PECA n=8) Ameloblastom (n=3), Osteosarkom (n=2), pleomorphes Adenom (n=2), Fibröse Dysplasie (n=1), nasopharyngeales Angiofibrom (n=1)	>12 Monate nach Bestrahlung (12, 14 oder 16 Mo) Zeitintervall zwischen Op. und Implantation durchschnittlich 39,6 Monate	2014-2016	Nach RT 39,5 Monate (SD 22,8) Nach Implantation 22,9 Monate (SD 15,5)	Gesamt 90,5 % (76/84) Max 94,4% (34/36) Ant 92,3% (12/13) Post 95,7% (22/23) Man 87,5% (42/48) Ant 100% (14/14) Post 82,4% (28/34)	k.A. Implantat-Erfolg: Beschwerdefreiheit, keine Beweglichkeit, keine Periimplantitis	+ langes Follow-up - nur RT - RS - wenig Pat. - auch benigne Tumoren	++	IV

Moore et al. 2019 (82)	RS	54 (61,6) 28 Pat. mit oralen Defekten, 1 Pat. mit oralem, nasalem und orbitalem Defekt	Dentale Implantate 78 RT 63 Lokaler Knochen 40 Osteoplastik 38 Insgesamt 160 Implantate	62,7 (30-70) (Angabe für alle Pat.)	Plattenepithelkarzinom (n=39), Adenoid-zystisches Karzinom (n=6), Melanom (n=2), ORN (n=2), Basalzellkarzinom (n=1), Mukoepidermoid-Karzinom (n=1), Nervenscheiden-Karzinom (n=1), neuroendokrines Karzinom (n=1), sebaköses Karzinom (n=1)	30 Patienten während Resektion, 20 nach OP und RT, 4 Pat. beides Bestrahlte Implantate 74 vor RT 64 nach RT (Alle Pat.)	2010-2018	25,7 (6-89) Pat. mit RT durchschnittlich 27 Monate, Pat. ohne RT durchschnittlich 18,3 Monate (Alle Pat.)	Dentale Implantate Gesamt 85,9% (67/78) RT 82,5% (52/63) NRT 100% (15/15) Lokaler Knochen 87,5% (35/40) Osteoplastik 84,2% (32/38)	k.A.	+ viele Pat. + Vergleich RT/NRT - RS - kurzes Follow-up - nicht nur dentale Implantate (einige Angaben nur für Gesamtkollektiv)	+(+)	IV (IIIb)
Woods et al. 2019 (85)	RS	20 (56, 17-91)	102 Max und Man RT 51 NRT 51 Lokaler Knochen 92 Osteoplastik 10 Sofort-Implantate 39	k.A.	Maligne (70%) und benigne (30%) Maligne: 68 Implantate, Benigne: 34 Implantate	k.A.	Zeitraum von 11 Jahren (meist nach 2007, 2 Pat. im Jahr 2002)	23 (2-140)	Gesamt 93,1 % (95/102) RT 90,2% (46/51) NRT 96,1% (49/51) lokaler Knochen 92,4% (85/92) Osteoplastik 100% (10/10)	k.A.	+ Vergleich RT/NRT - RS - kurzes Follow-up - auch benigne Tumoren	++	IV (IIIb)

Lavery et al. 2019 (102)	RS	167 (63,2; 27-88)	779 Max 373 Man 406 RT/RCT 525 RT 382 RCT 143 NRT 254 Lokaler Knochen 650 Lokaler Knochen inklusive ALT und Radialis-Lappen 667 Osteoplastik 112	50-70 für 30 Pat. keine Angaben	PECA (n=128), ACC (n=7), Ameloblastom (n=7), malignes Melanom (n=3), Osteosarkom (n=3), Mukoepidermoid Karzinom (n=2), pleomorphes Adenom (n=2), BCC (n=2), Adenokarzinom (n=2), primitiver neuroektodermaler Tumor (n=1), Chondrosarkom (n=1), odontogene Keratozyste (n=1), Lymphom (n=1), dendritisches Sarkom (n=1), Pindborg-Tumor (n=1), unspezifiziertes Karzinom (n=1)	Nach Bestrahlung (n=498) Vor Bestrahlung (n=27) Verzögerte Implantation 753 Sofort 23	2012-2017	Median: 38 (1-142). Durchschnittlich 43 Monate	Gesamt 95,6% (745/779) RT/RCT: 95% (499/525) RT 96,1% (367/382) RCT 92,3% (132/143) NRT: 96,9% (246/254) Lokaler Knochen 98,2% (638/650) Lokaler Knochen+ ALT+ Radialis 97,8% (652/667) Osteoplastik 83% (93/112) Scapula 100% (12/12) Fibula 83,1% (54/65) DCIA 76% (19/25) Beckenknochen (nicht vaskularisiert) 80% (8/10)	k.A.	+ viele Pat. + Vergleich RT/NRT + langes Follow-up - RS	+++	IIIb
Papi et al. 2019 (91)	PS	32 53 ± 29,7 (32-74)	113 lokaler, bestrahlter Knochen Max 35 Man 78	64 ± 2,84 (60-70) Implantatbett IMRT 41 ± 1,32 3D-CRT 43 ± 1,87 IMRT (n=16) 3D-CRT (n=16)	PECA (n=19), Ameloblastom (n=6), Osteosarkom (n=3), Karzinom ex pleomorphes Adenom (n=4)	12-24 Monate nach Bestrahlung	2014-2015	25.5 ± 3,4 (24-30) Monate nach prothetischer Versorgung	Gesamt 94,7% (107/113) Max 91,4% (32/35) Man 96,2% (75/78)	k.A.	+ viele Pat. + PS - nur RT - kurzes Follow-up	+++	IV

Curi et al. 2018 (92)	RS	35 (65, 46-94)	169 Bestrahlter Knochen Max 79 Man 90	62 (50-70) Pat. mit konventioneller RT (n=24) und IMRT (n=11)	Plattenepithelkarzinom (PECA) Zunge (n=8), Mundboden (n=6), Maxilla Alveolus (n=6), Gingiva (n=5), Wangenschleimhaut (n=4), Oropharynx (n=3), retromolare Region (n=2), Gaumen (n=1)	23,7 (1-92) nach Bestrahlung	1995-2010	89,16 (3,6-176,4)	Gesamt (5 Jahre) 92,9% (157/169) Max 91,1% (72/79) Man 94,4% (85/90)	5 Jahre: Gesamt 94,2% Max 92,4% Man 90,9% (Implantat Erfolg nach Buser et al. (109))	+ viele Pat. + langes Follow-up - RS - nur RT	+++	IV
Flores-Ruiz et al. 2018 (103)	RS	17 4 Altersgruppen 30-39 (n=2) 40-49 (n=2) 50-60 (n=5) >60 (n=8)	106 Max 43 Man 63 RT 78 NRT 28 Lokaler Knochen 91 Osteoplastik 15	k.A.	Plattenepithelkarzinom (n=15), Osteosarkom (n=1), Lymphoepitheliom (n=1)	Nach Bestrahlung Spätimplantation	1991-2011	60	Gesamt 87,7% (93/106) Max 79,1% (34/43) Man 93,7% (59/63) RT/RCT 85,9% (67/78) NRT 92,9% (26/28) Lokaler Knochen 90,1% (82/91) RT 87,3% (62/71) NRT 100% (20/20) Osteoplastik 73,3% (11/15) RT 71,4% (5/7) NRT 75% (6/8)	k.A.	+ RT/NRT + langes Follow-up + Vergleich RT/NRT - RS - wenige Pat. - keine Angaben zur Dosis der RT	+(+)	IV (IIIb)
Burgess et al. 2017 (84)	RS	59 (51, 18-77)	199 Alle in Osteoplastik Fibula (n=96) DCIA (n=64) Scapula (n=37) Radius (n=2) RT 45 NRT 154	>60-66	Tumor lokalisiert: Mandibula Alveolus n=25, Maxilla n=24, Zunge/Mundboden n=6, Oropharynx, bukkale Schleimhaut	19 (0-141) Monate nach Rekonstruktion 15 (4-41) Monate nach RT	2009-2015	24 (6-60)	Gesamt 94,5% (188/199) RT 84,4% (38/45) NRT 97,4% (150/154) Fibula 91,7% (88/96) DCIA 96,9% (62/64) Scapula 97,3% (36/37) Radius 100% (2/2)	k.A.	+ viele Pat. + verschiedene Knochen-Tx + Vergleich RT und NRT - RS - kurzes Follow-up	++	IIIb (IV)

Rana et al. 2016 (87)	RS	46 (60 ± 25)	162 Bestrahlter Knochen Max 70 (ant 35, post 35) Man 92 (ant 52, post 40)	<50 (n=31 Implantate) 51-70 (n=61 Implantate) >71 (n=70 Implantate)	maligner Tumor der Mundhöhle (k.A.)	Nach Bestrahlung 15 Monate (6-24) 6-12 Monate (n=49 Implantate) 12-18 Monate (n=54) 18-24 Monate (n=59)	2002-2008 (andere Angabe: 2003-2009)	60	Gesamt 67,9% (110/162) Max 71,4% (50/70) Ant 65,7% (23/35) post 77,1% (27/35) Man 65,2% (60/92) Ant 65,4% (34/52) post 65% (26/40)	k.A.	+ viele Pat. +langes Follow-up - RS - nur RT -insgesamt geringes Implantat-überleben (67,9%)	++	IV
Ernst et al. 2016 (104)	RS	36 (65,8; 39-90)	194 Max 73 Man 121 RT 88 NRT 106 Lokaler Knochen 182 Osteoplastik 12 (In Osteoplastik: alle NRT)	55-72 IMRT	Plattenepithelkarzinom (Mundboden inkl. Mandibula/ Zunge)	>6 Monate nach Bestrahlung	k.A.	52,9 (24-117)	Gesamt 97,9% (190/194) Max 100% (73/73) Man 96,7% (117/121) RT 96,6% (85/88) NRT 99,1% (105/106) Lokaler Knochen 97,8% (178/182) RT 96,6% (85/88) NRT 98,9% (93/94) Osteoplastik (alle NRT) 100% (12/12)	k.A.	+ viele Pat. + Vergleich RT/NRT + langes Follow-up - RS	++(+)	IIIb

Barber et al. 2016 (105)	RS	114 (54) davon 30 Pat. mit Impl.	82 Alle Impl. in Osteoplastik FFF 35 RT FFF 12 NRT FFF 23 BIFFF 47 RT BIFFF 13 NRT BIFFF 34 RT 25 NRT 57	k.A.	Tumor im Kopf Hals Bereich (k.A.) T1 (n=6), T2 (n=14), T3 (n=24), T4 (n=72)	Nach Bestrahlung	2001-2009	60	Gesamt 87,8% (72/82) FFF 77,1% (27/35) FFF RT 83,3% (10/12) FFF NRT 73,9% (17/23) BIFFF 95,7% (45/47) BIFFF RT 84,6% (11/13) BIFFF NRT 100% (34/34) RT 84% (21/25) NRT 89,5% (51/57)	k.A. Erfolg = Implantate, die keine chirurgische Reexploration, Revision oder Entfernung benötigen	+ langes Follow-up + Vergleich RT/NRT - RS	++	IIIb (IV)
Ch'ng et al. 2016 (83)	RS	246 (59)	1132 Lokaler Knochen 889 (Max 271 Man 618) Osteoplastik (FFF) 243 RT 795 (Präop. 100 Postop. 695) NRT 337	60-72 IMRT	Plattenepithelkarzinom (n=182), ORN (n=25), Adenoid-zystisches Karzinom (n=10), Osteosarkom (n=7), ameloblastisches Karzinom (n=6), Desmoid-Tumor (n=4), Fibrosarkom (n=3), Adenokarzinom (n=3), Melanom (n=3), Mukoepidermoid Karzinom (n=3), Hämangioendotheliom (n=1)	Vor RT 695 Implantate, (147 Pat.) Nach RT 100 Implantate (18 Pat.) Bei definitiver RT Implantate 4- 6 Wochen vor Bestrahlung (41 Pat.)	2005-2011	Median 33,7 (0,9-92,7)	Gesamt 96,3% (1090/1132) Max 97,8% (265/271) Man 97,4% (602/628) Lokaler Knochen 97,5% (867/889) RT 97,4 % (710/729) NRT 98,1% (157/160) Osteoplastik 91,8% (223/243) RT 83,3% (55/66) NRT 94,9% (168/177) RT 96,2% (765/795) Präoperativ 92% (92/100) Postoperativ 96,8% (673/695) NRT 96,4% (325/337)	k.A.	+ sehr viele Pat. + Vergleich RT/NRT - RS - kurzes Follow-up	+++	IIIb

Pompa et al. 2015 (80) Patientendaten entsprechen zum Teil Di Carlo et al. (2019)(90)	RS	34 (51 ± 19)	168 Max 72 (ant 26, post 46) Man 96 (ant 28, post 68) RT 51 NRT 117	<50	PECA (n=16), Ameloblastom (n=6), Osteosarkom (n=4), pleomorphes Adenom (n=4), fibröse Dysplasie (n=2), nasopharyngeales Adenom (n=2)	39,6 (12-89) Monate nach Operation und RT.	2007-2012	nach RT 39,5 Monate (SD 22,8) nach Implantation 22,9 Monate (SD 15,5)	Gesamt 90,5 % (152/168) Max: 94,4% (68/72) Man: 87,5% (84/96) RT: 76,5% (39/51) NRT: 96,6% (113/117) Max ant. 92,3% (24/26) post. 95,7% (44/46) Man ant. 100% (28/28), post. 82,4% (56/68)	k.A.	+ viele Pat. + Vergleich RT/NRT - kurzes Follow-up - RS - indirekt bestrahlter Knochen zählt zu nicht bestrahlt	+++	IIIb
Hessling et al. 2015 (81)	RS	59 (55, 18-77)	272 Max 83 Man 189 Lokaler Knochen 179 Osteoplastik 93 RCT 223 Adjuvant 128 Neoadjuvant 95 NRT 49	61-66 Gy adjuvant (28 Pat.) 40 Gy neoadjuvant (21 Pat.)	Plattenepithelkarzinom (n=53) odontogener Tumor mit maligner Entartung (n=4) Sarkom (n=2)	Nach Bestrahlung	2003-2011	30,9 (3-82)	Gesamt 2 Jahre 98,9% (269/272) 5 Jahre 97,1% (264/272) Gesamte Beobachtungszeit (≤ 82 Monate) 96,3% (262/272) 5 Jahre Lokaler Knochen 98,3% (176/179) Osteoplastik 94,6% (88/93) RCT 96,4% (215/223) Adjuvant 95,3% (122/128) Neoadjuvant 97,9% (93/95) NRT 100% (49/49)	k.A.	+ viele Pat. + langes Follow-up + RCT/NRT - RS	++(+)	IIIb

(93) Nack et al. 2015 Studie ist 5-Jahres Follow-up der Studie von Heberer et al. (2011) (110)	PS ?	20 (61,1)	97 48 SLA 49 SLActive Max 47 Man 35 SLA 48 SLActive 49 (102 zu Beginn, 50 SLA, 52 SLActive; 5 Implantat-Verluste durch Rezidiv, ausgeschlossen)	≤72 Adjuvante RCT	Maligner Tumor der Mandibula (k.A.)	> 6 Monate nach Bestrahlung	k.A.	60 (36-72)	Gesamt (5 Jahre) 79,4% (77/97) SLA 79,2% (38/48) SLActive 79,6% (39/49) Kaplan-Meier SLA 1 Jahr 92% 3 Jahre 80% 5 Jahre 75,8% SLActive 1 Jahr 94,2% 3 Jahre 78,8% 5 Jahre 74,4%	k.A.	+ langes Follow-up + PS - wenig Pat. - nur RT	+++	IV
Hakim et al. 2015 (106)	RS	37 (51,8 ± 10,6)	119 Max und Man Alle in Osteoplastik RT 48 NRT 71	k.A.	Maligner oraler Tumor (n=23) davon 1 Pat. mit ORN, benigner Knochentumor oder odontogener Tumor (n=8), hochgradige Atrophie (n=2), Unterkieferfraktur (n=1)	Nach Bestrahlung 6 Monate nach OP 12 Monate nach Bestrahlung (Info aus Diagramm „Fig. 8“ der Studie)	1993-2012	94,5 ± 37,3 (3-172) 94,5 = Angabe aus Text, Angabe in Tabelle (“Table 2“ der Studie) = 49,5	Gesamt 92,4% (110/119) RT 89,6% (43/48) NRT 94,4% (67/71) „9 Implantate explantiert, 1 Implantat nicht genutzt wegen schlechter Positionierung“	Gesamt 91,6% (109/119) RT 89,6% (43/48) NRT 93% (66/71)	+ viele Pat. + langes Follow-up + Vergleich RT/NRT - RS	++(+)	IIIb
Doll et al. 2015 (97) Basiert z.T. auf Daten der Studie von Nelson et al. (2007) (111)	RS	157 (53,7; 16-79)	830 Max 450 Man 380 RT 292 (Max 74, Man 118) NRT 538	50-72	Maligner Tumor der Mundhöhle (k.A.) Mundboden (n=150) Maxilla (n=7)	>6 Monate nach Bestrahlung	k.A.	121 (37-240)	Gesamt 92,2% (765/830) Max 92% (414/450) Man 92,4% (351/380) NRT 93,5 % (503/538) RT 89,7% (262/292) Kumulative Überlebensrate 3 Jahre 94,9% 7 Jahre 92,5% 11-20 Jahre 90,8% (konstant)	„Alle übrig gebliebenen Implantate erfüllten die Kriterien für Implantat-erfolg“ Überleben = Erfolg	+ viele Pat. + langes Follow-up + Vergleich RT/NRT -RS	++(+)	IIIb

Jacobsen et al. 2014 (107)	RS	33 (52,4; 20-69) Davon 23 Pat. mit Impl.	140 Man Lokaler Knochen 41 (RT 34, NRT 7) Osteoplastik 99 (RT 13, NRT 86) RT 47 NRT 93	63 (50-73)	Plattenepithelkarzinom (n=10), ORN (n=14), Osteomyelitis (n=2), Trauma (n=2), Atrophie (n=2), Osteosarkom (n=1), maligner peripherer neuraler Tumor (n=1), Ameloblastom (n=1)	17 (4-48) Monate nach Rekonstruktion RT innerhalb von 6 Monaten nach Rekonstruktion Tumorpat. mindestens 1 Jahr ohne Rezidiv	1997-2005	Median 67	Gesamt 80,7% (113/140) 1 Jahr 93,6% 5 Jahre 83,3% Lokaler Knochen 82,9% (34/41) RT 82,4% (28/34) NRT 85,7% (6/7) Osteoplastik 79,8% (79/99) RT 38,5% (5/13) NRT 86% (74/86) RT 70,2% (33/47) NRT 86% (80/93)	Erfolg = Überleben, alle nicht erfolgreichen Implantate wurden explantiert	+ viele Pat. + langes Follow-up + Vergleich RT/NRT - RS - geringes Impl.-Überleben in bestrahlter Osteoplastik! (ggf. durch geringe Anzahl)	+(+)	IV
Korfage et al. 2014 (98)	PS	164 (64,8; 39-88)	524 Man, lokaler Knochen RT 318 NRT 296	k.A.	Plattenepithelkarzinom (Zunge, Mundboden, Gingiva der Mandibula, bukkale Mukosa, Unterlippe, Tonsille)	Sofort nach Resektion 6 Wochen vor Bestrahlung bei postoperativer RT/RCT	1998-2010	45,6 (0-174)	Gesamt 93,1% (488/524) RT 90,3% (287/318) NRT 97,6% (201/206) Bei Ausschluss von Implantatverlusten durch Rezidiv Gesamt 94,7% (496/524) RT 91,5 (291/318) NRT 99,5% (205/206)	k.A.	+ viele Pat. + langes Follow-up + PS	++(+)	IIb

Gander et al. 2014 (79)	RS	33 (64,15 ± 7,6)	136 Man Lokaler Knochen 88 Osteoplastik 48 RT 84 NRT 52	56-76	Plattenepithelkarzinom (n=29), Ameloblastom (n=1), Adenosarkom (n=1), ORN (n=1), BONJ (n=1)	42,1 (12-165) Monate nach Bestrahlung	2006-2012	20	Kriterien: Osseo-integration, keine Schmerzen, intakte Supra-Konstruktion = Erfolg	Gesamt 87,5% (119/136) Lokaler Knochen 87,5% (77/88) Osteoplastik 87,5% (42/48) RT 85,7% (72/84) NRT 90,4% (47/52) Nach 12 Monaten Gesamt 92,7%	+ viele Pat. + Vergleich RT/NRT - RS - kurzes Follow-up	++(+)	IIIb
Dholam et al. 2013 (96)	RS	30 (46, 13-82)	85 Max und Man Lokaler Knochen 45 Osteoplastik 40 RT 59 NRT 26	20-60 (lokaler Knochen 20-60 Osteoplastik 50-60)	PECA (n=15), verruköses Karzinom (n=3), Ameloblastom (n=2), Je n=1: verruköse Hyperplasie, Epidermoid-Karzinom, Mukoepidermoid-Karzinom, Melanom, Fibrom, Langerhans-Zell-Histiozytose, chondroblastisches osteogenes Sarkom, aneurysmatische Knochenzyste, primärer neuroektodermaler Tumor, undifferenziertes Karzinom	12 Monate nach Bestrahlung	2003-2008	60	Rate der Osseo-integration (ROI, nicht sicher übereinstimmend mit Überleben!) Gesamt 88% (75/85) Osteoplastik 93% (37/40) Lokaler Knochen 85% (38/45) RT 83% (49/59) NRT 100% (26/26)	Gesamt 76,5% (65/85) Lokaler Knochen 80% (36/45) Osteoplastik 72,5% (29/40) RT 71% (42/59) NRT 89% (23/26)	+ viele Pat. + langes Follow-up + Vergleich RT/NRT - RS - kein Überleben, sondern ROI und Erfolg	+(+)	IV
Buurman et al. 2013 (8)	RS	51 (67,2; 52-84) 32 Pat. mit Impl.	73 Man, bestrahlter Knochen	k.A.	Maligner Tumor (k.A.) (häufigste Lokalisation: oral, oropharyngeal und laryngopharyngeal)	k.A.	2006-2011	Implantat Follow-up 48,6 (14-132) Monate Gesamt Follow-up 69 (12-276) Monate	97,3% (71/73)	95,9% (70/73)	+ viele Pat. + langes Follow-up - RS - Endpunkt Zufriedenheit - nur RT - wenig Informationen zu RT und Implantaten	+	IV

Fierz et al. 2013 (99)	RS	46 (57±7,2) 28 Pat. mit Impl. (26 laut Tabelle 3)	104 Max 28 Man 76 Lokaler Knochen 58 Osteoplastik 46 RT 62 NRT 42	56-81,6	Plattenepithel- karzinom (n=35), Adenokarzinom (n=4), Non-Hodgkin- Lymphom (n=1), Angiosarkom (n=1), multifokales Plasmozytom (n=1), verruköses Karzinom (n=1), Ästhesioneurofibrom (n=1), Unsicher/ Metastasen (n=2)	k.A.	2004- 2007	36-72	Gesamt 82,7% (86/104) Lokaler Knochen 82,8% (48/58) RT 81% (34/42) NRT 87,5% (14/16) Osteoplastik 82,6% (38/46) RT 70% (14/20) NRT 92,3% (24/26) RT 77,4% (48/62) NRT 90,5% (38/42)	k.A. Misserfolg= Implantat explantiert aufgrund von Schmerzen, Entzündung oder Mobilität	+ viele Pat. + langes Follow- up + Vergleich RT/NRT - RS	++	IIIB
---------------------------	----	--	---	---------	---	------	---------------	-------	---	---	---	----	------

RT = Radiotherapie; NRT= Keine Radiotherapie ; Max = Maxilla; Man = Mandibula; k.A.= Keine Angaben; PS = prospektives Studiendesign; RS = retrospektives Studiendesign;
 CSS = cross sectional study, LoE = Level of evidence, Evidenz modifiziert nach GRADE +++++ = hoch / +++ = moderat / ++ = gering / + = sehr gering Pat. = Patientin/ Patient/
 Patient*innen, Impl. = Implantat/e

4.5 Ergebnis-Synthese

Insgesamt ergab sich für das Implantat-Überleben eine hohe durchschnittliche Rate von rund 91,1%. Bezüglich der Knochenqualität zeigten sich folgende durchschnittliche Überlebensraten.

Tabelle 5 Durchschnittliche Überlebensraten der Implantate, Knochenqualität (Literatur 2013-2021)

Knochenqualität	Durchschnittliche Überlebensraten (Bereich)
Bestrahlter ortsständiger Knochen	89,3% (67,9 % - 98,9%)
Nicht bestrahlter ortsständiger Knochen	95,8% (85,7 % - 100%)
Bestrahlte Osteoplastik	81,4% (38,5% - 95,2%)
Nicht bestrahlte Osteoplastik	91,8% (75% - 100%)

Des Weiteren lieferten elf Studien Daten zum Vergleich des Implantatüberlebens in Oberkiefer und Unterkiefer. Zudem lagen vier Studien vor, bei denen alle Implantate im Unterkiefer positioniert wurden. Im Oberkiefer zeigte sich ein durchschnittliches Implantatüberleben von rund 92,9%. Die Werte lagen hierbei zwischen 71,4% (Rana et al. (2016) (87)) und 100% (Ernst et al. (2016) (104)). Unter Berücksichtigung aller 15 Studien, die Daten zum Implantatüberleben im Unterkiefer erfasst haben, ergab sich eine durchschnittliche Überlebensrate von rund 93% (2543/2735 Implantate). Die Spanne der einzelnen Ergebnisse lag zwischen 65,2% (Rana et al. (2016) (87)) und 97,4% (Pieralli et al. (2021)(101) und Ch'ng et al. (2016) (83)). Eine Übersicht der jeweiligen Studien und deren Ergebnisse in Bezug auf die Positionierung in Maxilla (OK) und Mandibula (UK) kann den beiden nachfolgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 6 Vergleich der Implantat-Überlebensraten in Oberkiefer und Unterkiefer

Studie	Implantatüberleben OK	Implantatüberleben UK
Pieralli et al. (2021) (101)	98,8% (84/85)	97,4% (112/115)
Patel et al. (2019) (100)	94,9% (94/99)	98,2% (272/277)
<i>Di Carlo et al. (2019)* (90)</i>	<i>94,4% (34/36) *</i>	<i>87,5 % (42/48) *</i>
Papi et al. (2019) (91)	91,4% (32/35)	96,2% (75/78)
Curi et al. (2018) (92)	91,1% (72/79)	94,4% (85/90)
Flores-Ruiz et al. (2018) (103)	79,1% (34/43)	93,7% (59/63)
Rana et al. (2016) (87)	71,4% (50/70)	65,2% (60/92)
Ernst et al. (2016) (104)	100% (73/73)	96,7% (117/121)

Ch'ng et al. (2016) (83)	97,8% (265/271)	97,4% (602/628)
Pompa et al. (2015) (80)	94,4% (68/72)	87,5% (84/96)
Doll et al. (2015) (97)	92% (414/450)	92,4% (351/380)
Gesamt	92,9% (1186/1277)	93,7% (1817/1940)

OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer, * Patientendaten von Di Carlo et al. (2019) und Pompa et al. (2015) teilweise übereinstimmend. Die Werte von Di Carlo et al. wurden daher für die Berechnung des Gesamtwerts nicht miteinbezogen.

Tabelle 7 Ergänzung zu Tabelle 6, Implantatüberlebensraten im Unterkiefer für Studien ohne Vergleich zum Oberkiefer

Studie	Implantatüberleben UK
Alberga et al. (2020) (86)	93,1% (54/58)
Jacobsen et al. (2014) (107)	80,7% (113/140)
Korfage et al. (2014) (98)	93,1% (488/524)
Buurman et al. (2013) (8)	97,3% (71/73)
Gesamt	91,3% (726/795)

UK = Unterkiefer

Die Werte von Gander et al. (2014) fanden keine Berücksichtigung, da sie sich auf den Implantaterfolg bezogen (87,5 % (119/136), alle Impl. im UK) (79).

4.5.1 Ergebnisse der Metaanalyse (Literatur 2013-2021)

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten einen signifikanten Einfluss der Bestrahlung auf das Implantatüberleben. Bei der nicht bestrahlten Kontrollgruppe gab es demnach signifikant weniger Implantatverluste als in der Gruppe der bestrahlten Patient*innen. Dies galt sowohl für die Analyse der Studien mit einem Follow-up von mindestens drei Jahren ($p < 0,001$, OR 2,07, CI [1,54 – 2,97]) als auch für die der Studien mit einem mindestens fünfjährigen Follow-up ($p = 0,003$, OR 1,8, CI [1,21 - 2,67]).

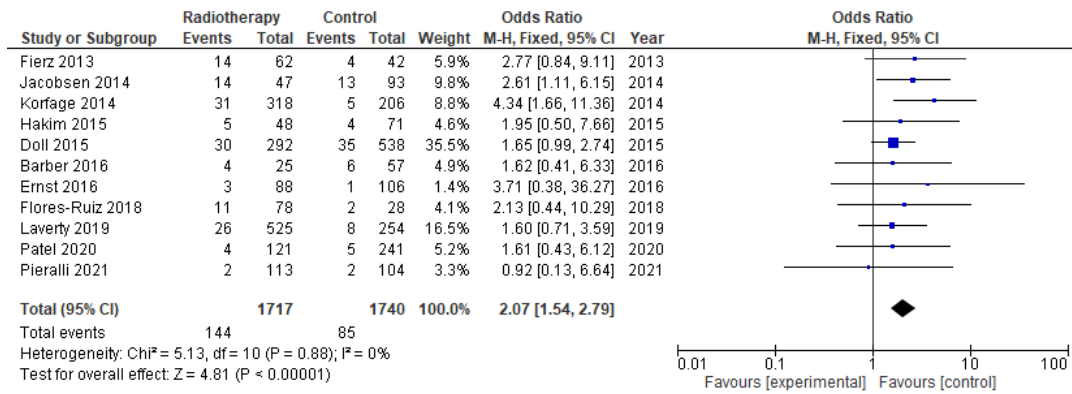


Abbildung 3 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 2013 - 2021, Follow-up ≥ 3 Jahre, bestrahlte Patient*innen (Radiotherapy) verglichen mit der nicht bestrahlter Kontrollgruppe (Control)

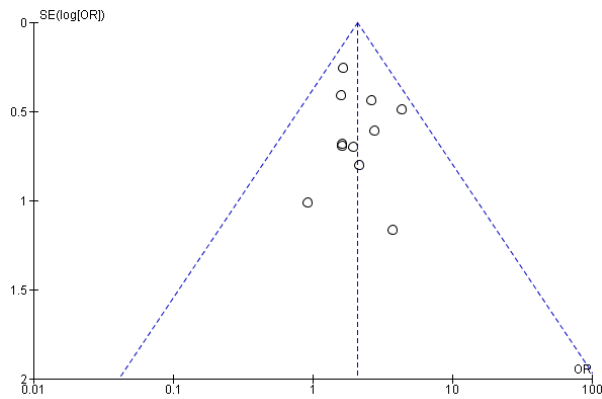


Abbildung 4 Trichterdiagramm der in Abb. 3 dargestellten Analyse

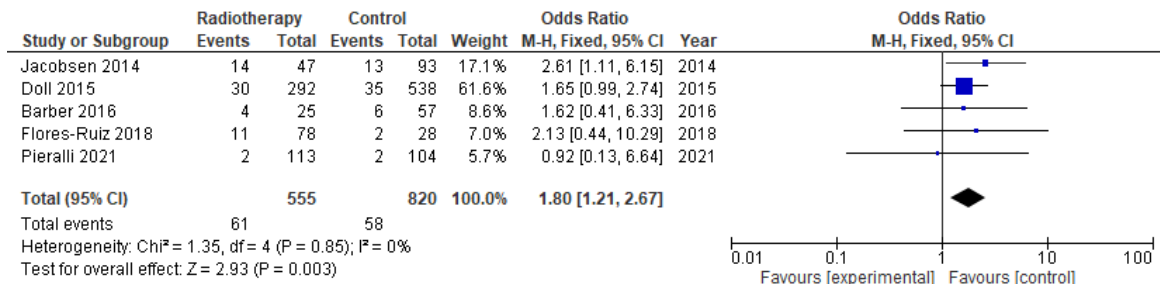


Abbildung 5 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 2013 - 2021, Follow-up ≥ 5 Jahre, bestrahlte Patient*innen (Radiotherapy) verglichen mit der nicht bestrahlten Kontrollgruppe (Control)

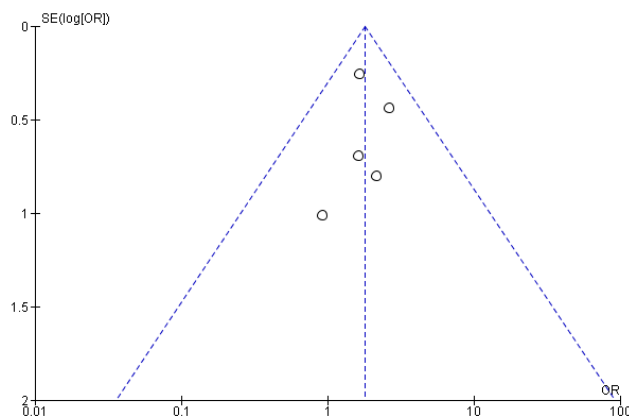


Abbildung 6 Trichterdiagramm der in Abb. 5 dargestellten Analyse

Für die Untersuchung des Einflusses der Knochenqualität auf den Endpunkt Implantatüberleben ließ sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis feststellen. So waren die Verlustraten bei Implantaten in bestrahlten Knochentransplantaten signifikant höher als bei Implantaten in bestrahltem ortsständigem Knochen (2013 - 2021, Follow-up ≥ 3 Jahre: $p = 0,001$, OR 3,34 CI [1,60 - 7,00], Follow-up ≥ 5 Jahre: $p = 0,001$, OR 5,14, CI [1,98 - 14,02]).

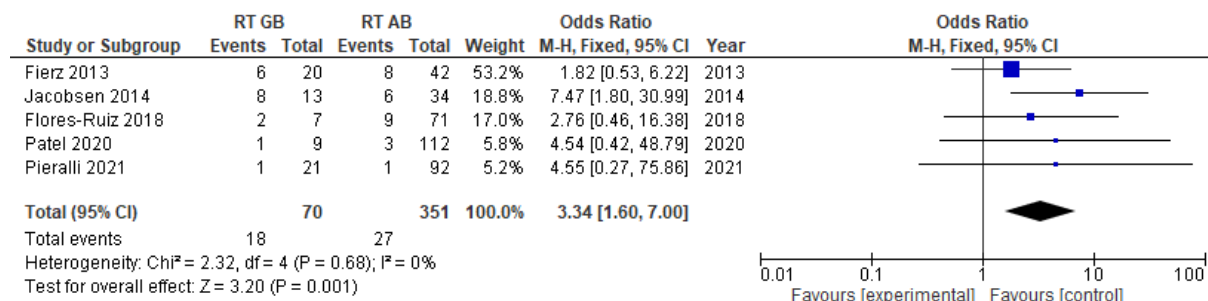


Abbildung 7 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 2013 – 2021, Follow-up ≥ 3 Jahre, bestrahlte Osteoplastik (RT GB) verglichen mit dem bestrahlten ortsständigen Knochen (RT AB)

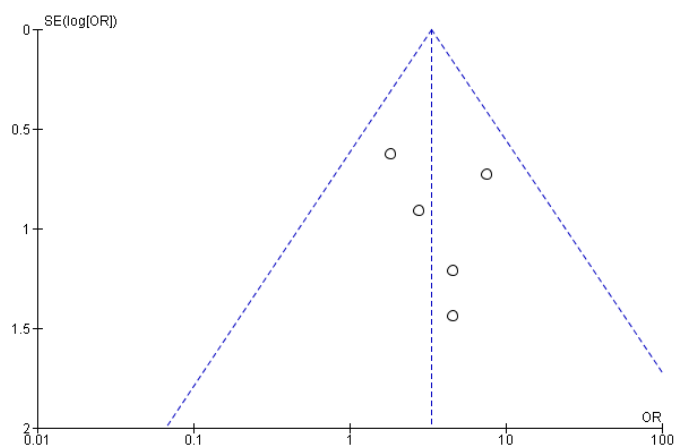


Abbildung 8 Trichterdiagramm der in Abb. 7 dargestellten Analyse

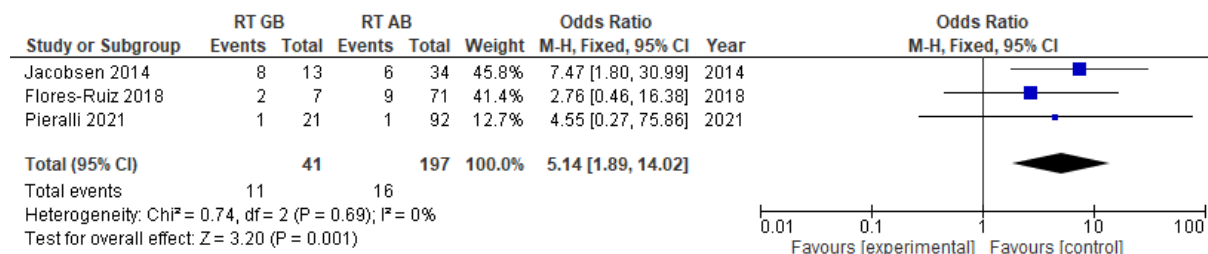


Abbildung 9 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 2013 – 2021, Follow-up ≥ 5 Jahre, bestrahlte Osteoplastik (RT GB) verglichen mit dem bestrahlten ortsständigen Knochen (RT AB)

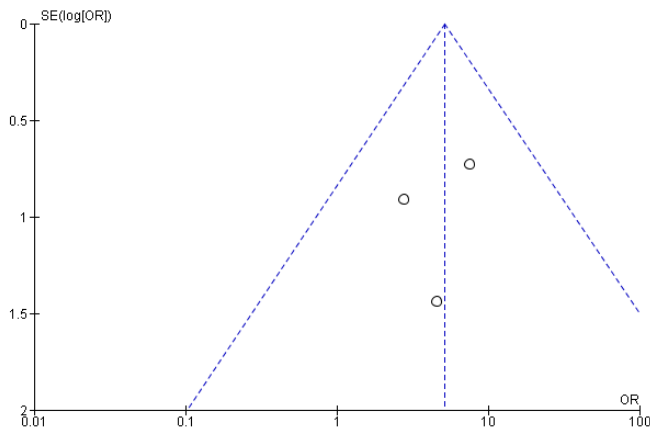


Abbildung 10 Trichterdiagramm der in Abb. 9 dargestellten Analyse

4.5.2 Ergebnisse der zusätzlichen Analysen

Im Rahmen der erweiterten Analyse, bei welcher Daten aus dem Zeitraum von 1990 bis 2021 berücksichtigt wurden, bestätigten sich die unter Absatz 4.5.1 dargestellten Ergebnisse. So zeigten die Studien von 1990 - 2021 signifikant schlechtere Überlebensraten für Implantate in bestrahltem Knochen verglichen mit der nicht bestrahlten Kontrollgruppe (Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,75 - 2,42]; Follow-up ≥ 5 Jahre $p < 0,001$, OR 1,97, CI [1,63 – 2,37]).

Ferner ergab sich auch bei der Auswertung der Daten von 1990 bis 2013 für den Einfluss der Knochenqualität ein signifikanter Unterschied zwischen bestrahlter Osteoplastik und bestrahltem ortsständigen Knochen (Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,44 - 2,94]; Follow-up ≥ 5 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,26, CI [1,50 - 3,40]).

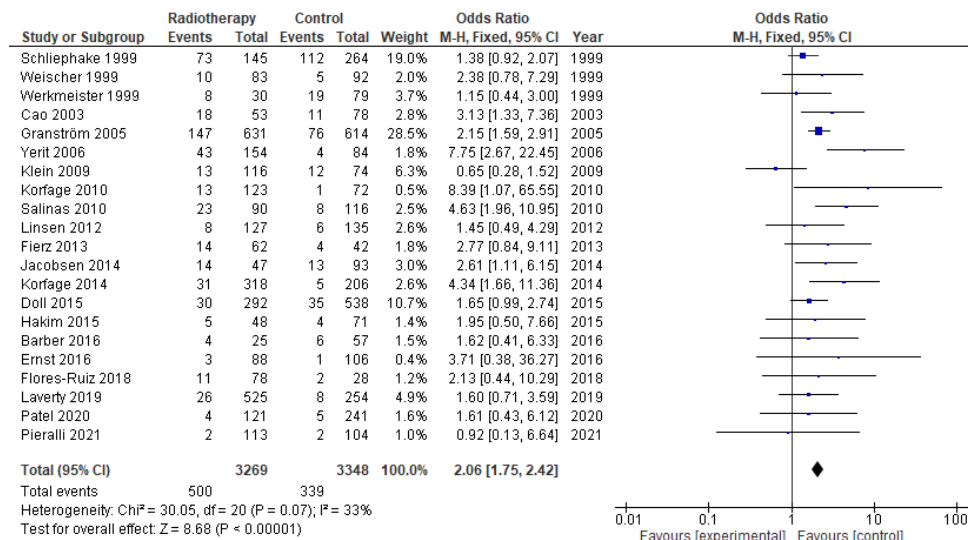


Abbildung 11 Wald diagramm der Implantatverluste, Literatur 1990 – 2021, Follow-up ≥ 3 Jahre, bestrahlte Patient*innen (Radiotherapy) verglichen mit der nicht bestrahlten Kontrollgruppe (Control)

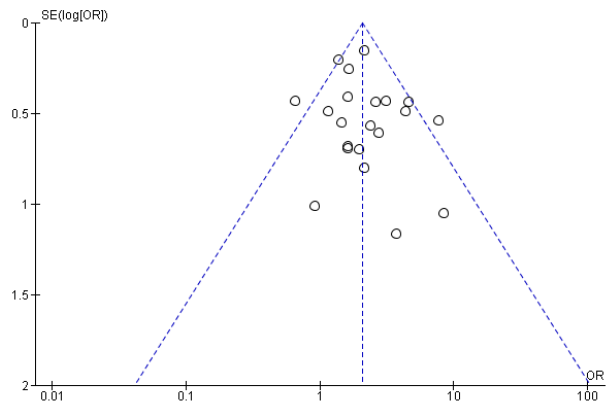


Abbildung 12 Trichterdiagramm der in Abb. 11 dargestellten Analyse

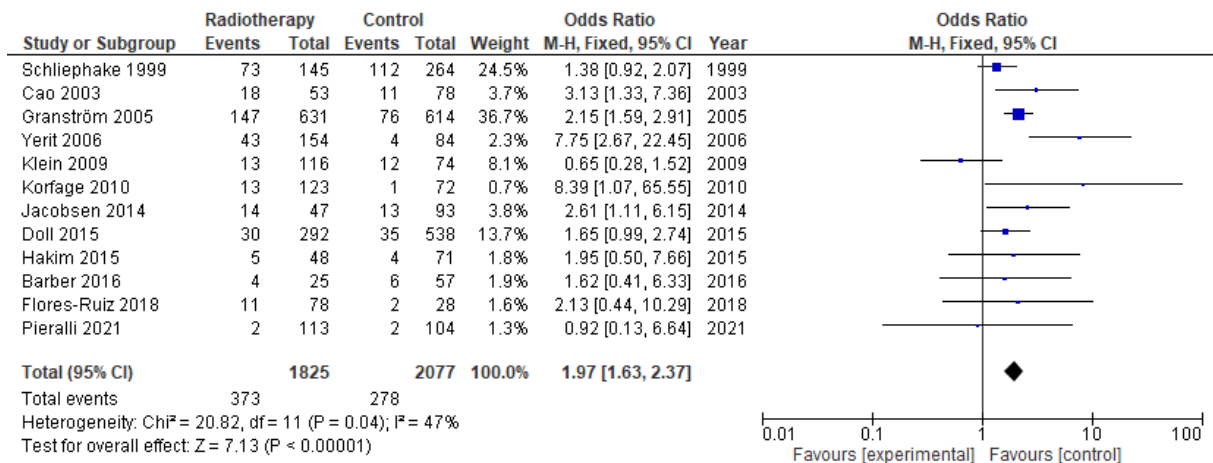


Abbildung 13 Walddiagramm der Implantatverluste, Literatur 1990 – 2021, Follow-up ≥ 5 Jahre, bestrahlte Patient*innen (Radiotherapy) verglichen mit der nicht bestrahlten Kontrollgruppe (Control)

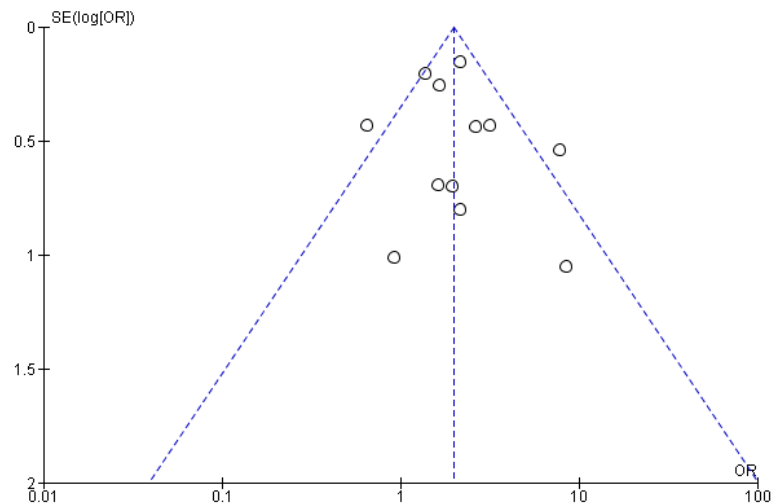


Abbildung 14 Trichterdiagramm der in Abb. 13 dargestellten Analyse

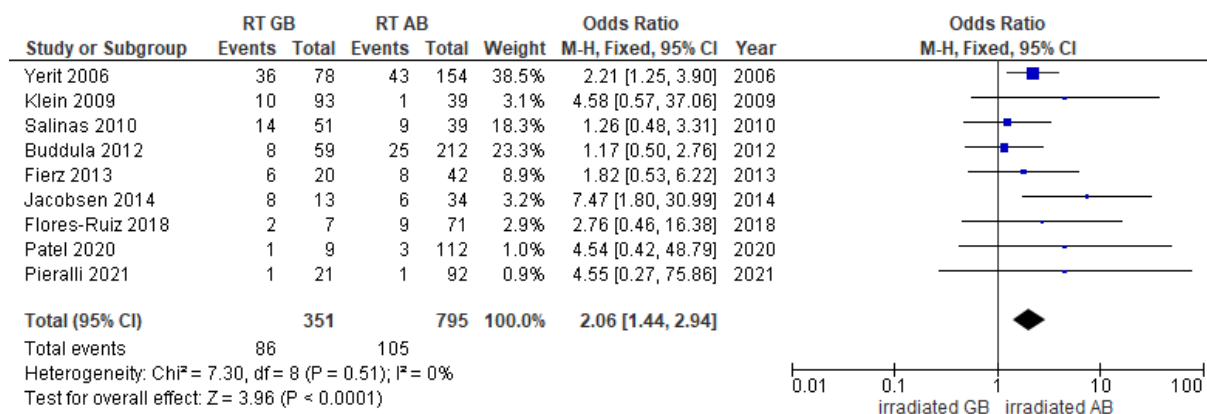


Abbildung 15 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 1990 – 2021, Follow-up ≥ 3 Jahre, bestrahlte Osteoplastik (RT GB) verglichen mit dem bestrahlten ortsständigen Knochen (RT AB)

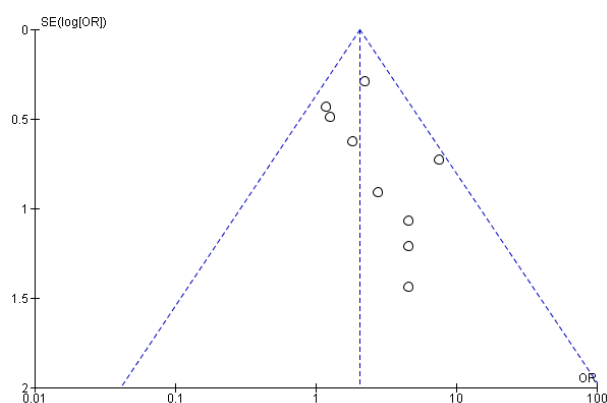


Abbildung 16 Trichterdiagramm der in Abb. 15 dargestellten Analyse

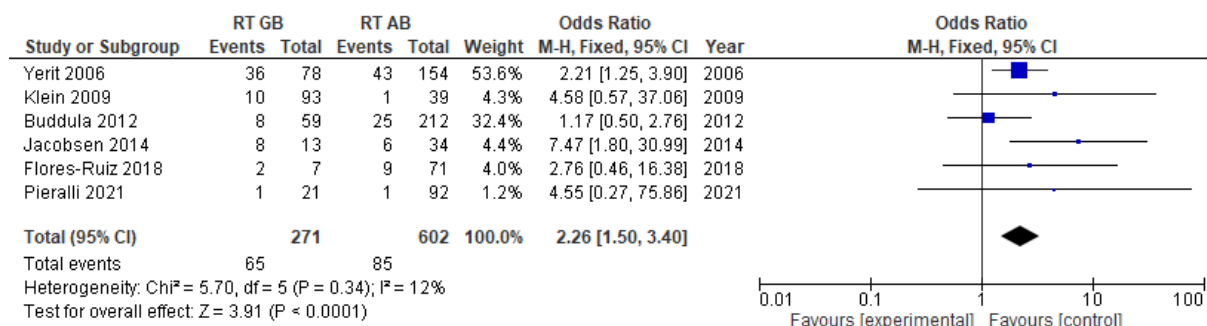


Abbildung 17 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Knochenqualität, Literatur 1990 – 2021, Follow-up ≥ 5 Jahre, bestrahlte Osteoplastik (RT GB) verglichen mit dem bestrahlten ortsständigen Knochen (RT AB)

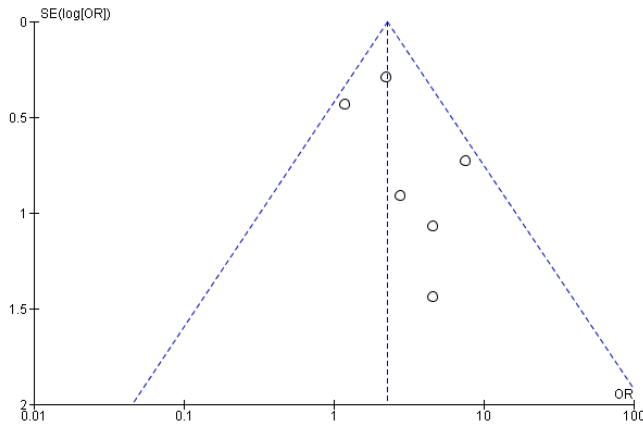


Abbildung 18 Trichterdiagramm der in Abb. 17 dargestellten Analyse

Bezüglich der Positionierung zeigte die Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied der Verlustraten von Implantaten in Oberkiefer verglichen mit Implantaten im Unterkiefer (Follow-up \geq 3 Jahre: $p = 0,99$, OR 1,00, CI [0,69 – 1,44]).

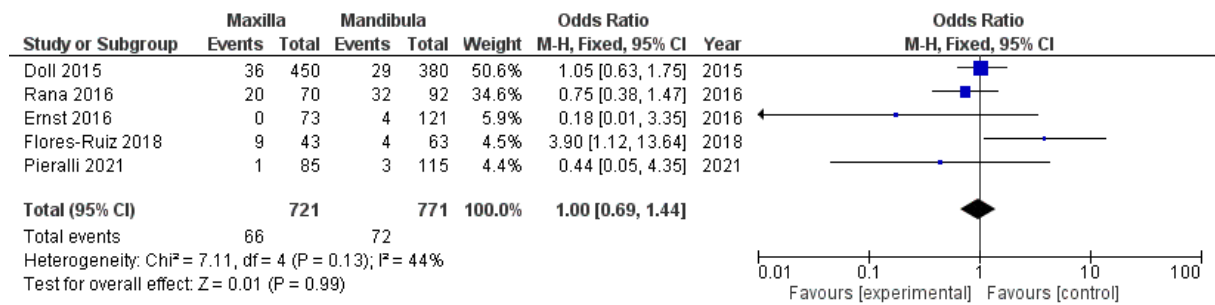


Abbildung 19 Walddiagramm der Implantatverluste, Einfluss der Positionierung, Literatur 2013 - 2021, Follow-up \geq 36 Monate, Oberkiefer (Maxilla) verglichen mit Unterkiefer (Mandibula)

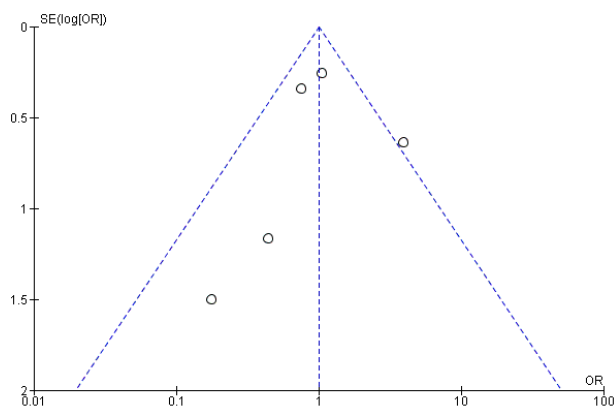


Abbildung 20 Trichterdiagramm der in Abb. 19 dargestellten Analyse

5 Diskussion

Die orale Rehabilitation von Patient*innen mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kann eine große Herausforderung darstellen. Sie ist jedoch angesichts ihres Einflusses auf die Lebensqualität der Patient*innen von großer Bedeutung (33, 85, 101). Dentale Implantate können hierbei eine wichtige Rolle bei der Versorgung von Defekten spielen, besonders durch die verbesserte Verankerung der Suprakonstruktion (8). Die S3-Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ wurde 2015 veröffentlicht und bietet Anhaltspunkte und Empfehlungen bezüglich der Versorgung von Patient*innen, die eine Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich erhalten haben und mit dentalen Implantaten versorgt wurden (7). Die Daten, die im Rahmen dieser Forschungsarbeit erhoben wurden, dienten der Aktualisierung der Leitlinie (40). Als Grundlage der zentralen Forschungsfrage und des Aufbaus diente die Arbeit von Schiegnitz et al. (2014) (71). Die zum damaligen Zeitpunkt angewandte Suchstrategie für Studien zwischen 1990 und 2013 wurde für den Zeitraum von 2013 bis 2021 übernommen. Die Daten, die mit Hilfe der aktuellen Arbeit erhoben wurden, sind im weiteren Verlauf durch die damals bereits erhobenen Daten ergänzt worden. Diese wurden erneut überprüft und eine Bewertung des Verzerrungsrisikos wurde durchgeführt.

Die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse stimmten zum Großteil mit den damaligen Ergebnissen überein. So konnte ein signifikant höheres Implantatüberleben im nicht bestrahlten Kieferknochen verglichen mit dem bestrahlten Knochen sowohl in der Analyse von Schiegnitz et al. (2014) für die Studien im Zeitraum von 1990 bis 2006, als auch für die Daten der Studien zwischen 2013 und 2021, festgestellt werden. Dementgegen zeigte lediglich die Metaanalyse, bei der die Studien von 2007 bis 2013 isoliert betrachtet wurden, keinen signifikanten Unterschied des Implantatüberlebens im bestrahlten und unbestrahlten Kieferknochen. Dies könnte mit der geringen Anzahl der in dieser Analyse inkludierten Studien zusammenhängen. Unter Berücksichtigung der Literatur aus dem Zeitraum von 1990 bis 2021 ergaben sich ebenfalls signifikant höhere Verlustraten im bestrahlten Knochen. Bezüglich der Insertion dentaler Implantate in Knochentransplantate kamen die Analysen übereinstimmend zu

dem Ergebnis, dass für Implantate in bestrahlten Osteoplastiken ein signifikant höheres Verlustrisiko besteht, verglichen mit solchen in bestrahltem ortständigem Knochen.

Die zentralen Aussagen und Empfehlungen der oben genannten S3-Leitlinie bezüglich der Insertion dentaler Implantate bei Patient*innen mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich lassen sich durch die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit stützen. So sollten dentale Implantate angesichts insgesamt guter Überlebensraten auch im bestrahlten Knochen als Behandlungsalternative erwogen werden. Bei bestrahlten autologen Knochentransplantaten sind die festgestellten höheren Verlustraten zu beachten. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, bei bestrahlten Patient*innen die Positionierung der Implantate in ortständigem Knochen anzustreben. Die aktualisierte Version der Leitlinie wurde im Jahr 2022 veröffentlicht. Die genauen Empfehlungen und Statements sind dieser zu entnehmen (40).

5.1 Vergleich mit weiteren aktuellen Metaanalysen

Es liegen weitere aktuelle Übersichtsarbeiten und Metaanalysen vor, die sich mit den Überlebensraten dentaler Implantate in bestrahltem Knochen beschäftigen. Shokouhi et al. (2022) (112) inkludierten in ihre Arbeit sieben Studien (80, 98, 108, 113-116) mit 441 Patient*innen und 1502 Implantaten. Das Implantatüberleben betreffend kam diese Metaanalyse ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Implantate in nicht bestrahltem Knochen signifikant bessere Überlebensraten aufwiesen ($p < 0,001$). Bis auf eine Studie von Wagner et al. (113) aus dem Jahr 1998 wurden die inkludierten Studien der Arbeit von Shokouhi et al. (2022) in der vorliegenden Literaturrecherche (80, 98) oder in den Daten von 1990 bis 2013 (108, 114-116) berücksichtigt. Zu den Exklusionskriterien der Recherche von Shokouhi et al. (2022) zählte unter anderem die Insertion dentaler Implantate in Knochentransplantaten, weshalb diesbezüglich kein Vergleich möglich ist. Dementgegen wurden in der vorliegenden Arbeit auch Studien eingeschlossen, bei denen die Implantate ausschließlich in Osteoplastiken inseriert wurden (84, 89, 105, 106, 117).

Des Weiteren berichteten Gupta et al. (2021) (118) übereinstimmend von signifikant erhöhten Implantat-Verlusten in bestrahltem Knochen ($p < 0,01$). Sie inkludierten in ihrer Metaanalyse 14 Studien aus dem Zeitraum von 1999 bis

2019, wobei zwei Studien miteinbezogen wurden, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden (119, 120).

Toneatti et al. (2021) konnten im Rahmen ihrer Forschungsarbeit ebenfalls die Radiotherapie als Risiko für Implantatverluste darstellen (38). Insgesamt wurden 23 Studien aus dem Zeitraum von 1995 bis 2018 für die Auswertung selektiert. Es zeigten sich hohe Überlebensraten für Implantate in nicht bestrahltem Knochen von 97%, sowie 91,9% in bestrahltem Knochen. Zudem wurde das Auftreten von ORN untersucht und 11 Fälle (3%) festgestellt.

Im Gegensatz zu den bereits dargestellten Ergebnissen konnten Kende et al. (2022) in ihrer Metaanalyse von 11 Studien keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Implantatüberlebens in bestrahlten und nicht bestrahltem Knochen feststellen (121). So ergab sich ein durchschnittliches Implantatüberleben von 82,5% bei bestrahlten und 89,4% bei nicht bestrahlten Patient*innen. Bei der Analyse von Kende et al. (2022) wurden im Unterschied zur vorliegenden Arbeit Studien exkludiert, bei denen Implantate aus einem anderen Grund als der fehlenden Osseointegration verloren gingen. Zudem wurden auch Studien inkludiert, die in der vorliegenden Forschungsarbeit nicht berücksichtigt wurden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit

Im Rahmen der vorliegenden Analysen der Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2021, wurden unterschiedliche Ergebnisse präsentiert, was den Einfluss der Radiotherapie auf das Überleben dentaler Implantate angeht. So berichteten vier Studien von einem signifikant erhöhten Implantatverlust bei bestrahlten Patienten (Hessling et al. 2015 (81) ($p = 0,024$), Doll et al. 2015 (97) ($p = 0,011$), Korfage et al. 2014 (98) ($p < 0,001$), Ettl et al. 2020 (94) ($p = 0,025$ für die Dosis > 60 Gray)). Im Gegensatz hierzu konnten andere Studien nur einen nicht signifikanten negativen Einfluss der Radiotherapie auf das Implantatüberleben feststellen (82, 85, 86, 96, 100, 102). Zudem gab es Studien, deren Auswertungen in vergleichbaren Implantatüberlebensraten für die beiden untersuchten Gruppen resultierten (79, 83, 101).

Im Falle der Studien von Doll et al. (2015) (97) und Hessling et al. (2015) (81) wurden alle bestrahlten Patient*innen mittels Radiochemotherapie behandelt. Möglicherweise könnte diese Kombination von Radio- und Chemotherapie ein Faktor sein, der für die signifikant erhöhten Verlustraten der bestrahlten

Vergleichsgruppe in den beiden Studien eine Rolle spielt. Als mögliche zusätzliche negative Auswirkungen der Chemotherapie seien beispielsweise die Knochenmarkssuppression und dadurch resultierende Leuko- und Thrombozytopenie, sowie Mukostitis, Infektionen und Xerostomie genannt (33, 122). So beobachteten Laverty et al. (2019) in ihrer Studie ein geringeres Implantat-Überleben bei Patient*innen mit Radiochemotherapie (102). Diese Ergebnisse erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Innerhalb der Studien der vorliegenden Literaturrecherche ließ sich für das Implantatüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen Radio- und Radiochemotherapie feststellen (82, 83). Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass die geringe Anzahl an Vergleichsfällen keine sichere Aussage diesbezüglich zulässt.

Wie bereits erwähnt ist die Osteoradionekrose eine gefürchtete Komplikation bei bestrahlten Patient*innen. So gibt es eine Vielzahl an Studien, die über möglichen Risikofaktoren der Entstehung einer ORN berichten (35, 36, 41, 42, 44, 123-125). Innerhalb dieser Übersichtsarbeit identifizierten Ch'ng et al. (2016) das Rauchen als signifikanten Risikofaktor für die Entstehung der strahlenbedingten Kiefernekrose ($p = 0,027$) (83).

In der vorliegenden Literatur gibt es zudem Studien, die über ein signifikant erhöhtes ORN-Risiko bei einer Bestrahlung mit über 60 Gray berichten (33, 41, 42, 44, 124, 125). Im Gegensatz dazu kamen Toneatti et al. (2021) in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass eine Strahlendosis von über 60 Gray keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen einer Radionekrose hat ($p = 0,37$) (38). Ein möglicher ergänzender Therapieansatz bei der IORN ist die hyperbare Sauerstofftherapie („hyperbaric oxygen treatment“ = HBOT) (14, 41, 124). Hierbei wird die Menge des gelösten Sauerstoffs im Plasma erhöht, was zu einem besseren Blutfluss und einer höheren zellulärer Aktivität im Gewebe führt (126). Im Rahmen dieser Literaturrecherche wurde zwar bei einigen der inkludierten Studien angemerkt, dass bestrahlte Patient*innen mittels HBOT behandelt wurde, doch ließ sich keine Evidenz für den Nutzen der Behandlung in Bezug auf das Implantatüberleben oder das Vermeiden der ORN ableiten. So konnten beispielsweise Ch'ng et al (2016) keinen Einfluss der HBOT auf den Erfolg der dentalen Implantate feststellen (83). Eine eindeutige Empfehlung für eine hyperbare Sauerstofftherapie bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren

lässt sich aus der vorliegenden Literatur nicht formulieren (125, 127-129). In der S2k Leitlinie zur IORN wird von der Anwendung der HBOT außerhalb klinischer Studien abgeraten (36).

Inwiefern die Anwendung dosis-limitierender Radiotherapiemodalitäten, wie IMRT, Einfluss auf die Ergebnisse nimmt, wird in der untersuchten Literatur unterschiedlich bewertet. Curi et al. (2018) (92) verglichen das Implantatüberleben bei Patient*innen, die eine konventionelle Strahlentherapie erhielten, mit dem einer Gruppe, die mittels IMRT behandelt wurden. Hierbei stellten sie einen signifikanten Unterschied zugunsten der IMRT-Gruppe fest ($p = 0,005$). Neckel et al. (2021) (88) und Papi et al. (2019) (91) untersuchten den krestalen Knochenabbau an den inserierten Implantaten. Sie berücksichtigten hierbei die Art der Bestrahlung als beeinflussenden Faktor und vermerkten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Gander et al. (2014) (79) beobachteten zwar sechs Implantatverluste bei nur zwei Patient*innen mit konventioneller Bestrahlung verglichen mit ebenfalls sechs Implantatverlusten bei 19 IMRT-Patient*innen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patient*innen mit konventioneller Radiotherapie lassen sich hieraus jedoch keine Rückschlüsse ziehen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass dosisreduzierende Bestrahlungstechniken, wie IMRT oder VMAT, bei vielen der inkludierten Studien zum Einsatz kamen, sei es für einen Teil oder die Gesamtheit der Patient*innen (79, 83, 86, 88, 89, 91, 92, 101, 104). In der Tat wird in der Literatur die Anwendung der IMRT nachdrücklich empfohlen, da sie eine gute lokoregionale Tumorkontrolle bewirkt und gleichzeitig positive Effekte auf die Lebensqualität der Patient*innen hat (130-134). Dies zeigt sich in geringeren Raten von Dysphagie, Xerostomie, Mukositis und Trismus durch die geringere Strahlenexposition des Normalgewebes (33, 47, 48, 135, 136).

In Bezug auf die Knochenqualität ergaben sich auch für Implantate in Knochentransplantaten mit durchschnittlich 89,7% akzeptable Überlebensraten. Die Ergebnisse reichten hierbei von 73,3% (Flores Ruiz et al. (2018) (103)) bis hin zu 100% (Woods et al. (2019) (85), Ernst et al. (2016) (104)). Bei genauerer Betrachtung der Studien von Woods et al. (2019) und Ernst et al. (2016) ist festzustellen, dass die hohen Überlebensraten von 100% weniger aussagekräftig sind, da nur eine sehr kleine Anzahl von 10 (Woods et al. (2019)),

beziehungsweise 12 (Ernst et al. (2016)), Implantaten in Knochentransplantaten platziert wurde. Konträr zu den zuvor beschriebenen hohen Überlebensraten kamen zwei Studien zu dem Ergebnis, dass es bei Implantaten in Knochentransplantaten signifikant häufiger zu Verlusten kam als im lokalen Knochen (94, 102).

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse zeigten auf, dass die Insertion dentaler Implantate in Knochentransplantate in Kombination mit einer Bestrahlung als negativer Faktor für das Implantatüberleben zu werten ist ($p < 0,001$). Durchschnittlich lag die Überlebensrate innerhalb der Studien dieser Literaturrecherche in bestrahlten Osteoplastiken bei 81,4%. Den mit Abstand geringsten Wert verzeichnete die Studie von Jacobsen et al. (2014) (107) mit nur 38,5%. In diesem Fall gilt zu berücksichtigen, dass diese Untergruppe nur 13 Implantate beinhaltete. Vier inkludierte Studien gaben, mit dem Ergebnis der Metaanalyse übereinstimmend, an, dass die Insertion von Implantaten in bestrahlte Knochentransplantate einen signifikanten Risikofaktor für deren Verlust darstellte (81, 83, 99, 107). In drei Studien zeigte sich zwar eine Tendenz zu einem schlechteren Implantatüberleben in bestrahlten Osteoplastiken, es konnte jedoch keine Signifikanz festgestellt werden (79, 100, 103). Einige Studien lieferten sogar vergleichbare Ergebnisse für Implantate in bestrahlten und nicht bestrahlten Knochentransplantaten (82, 85, 89, 106).

Was die Positionierung der Implantate in Oberkiefer und Unterkiefer betrifft, wurden in der aktuellen Literatur sehr unterschiedliche Aussagen getroffen. Shokouhi et al. (2022) (112) kamen im Rahmen ihrer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass im Unterkiefer signifikant höhere Verlustraten vorlagen. Dementgegen berichteten Kende et al. (2022) (121) und Gupta et al. (2021) (118) von signifikant höheren Verlustraten im Oberkiefer. Toneatti et al. (2021) (38) gaben an, keine signifikante Aussage diesbezüglich treffen zu können. Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit konnte kein Unterschied in Bezug auf das Implantatüberleben in Oberkiefer und Unterkiefer festgestellt werden ($p = 0,99$). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse indirekt erhoben wurden und eine erhöhte Heterogenität vorliegt ($I^2 = 44\%$). Die Aussage sollte daher mit Vorsicht betrachtet werden.

Der Zustand des umgebenden Weichgewebes ist ein wichtiger Faktor für den Erfolg dentaler Implantate (81, 137, 138). Da die Bestrahlung zu einem erhöhten Vorkommen inflammatorischer Zytokine führen kann, ist es möglich, dass durch die Radiotherapie eine akute Entzündung hervorgerufen wird (31). Die Zellen der Mundschleimhaut sind zudem durch ihre Strahlensensibilität und den hohen Zellumsatz besonders anfällig für die zytotoxischen Effekte der Strahlung. Dies begünstigt die mögliche Entstehung einer strahlungsinduzierten Mukositis, welche zu Schleimhautabbau, Ulzerationen und Schmerzen sowie Funktionseinschränkungen führen kann (122, 139). Des Weiteren können Mukositis und Periimplantitis zu fortschreitendem Knochenabbau und folglich zum Verlust des Implantats führen (81, 97, 101, 117).

In Bezug auf den periimplantären Knochen zeigte sich bei den Studien von Neckel et al. (2021) (88) und Ernst et al. (2016) (104) ein signifikant stärkerer Knochenabbau um Implantate in bestrahltem Knochen verglichen mit nicht bestrahltem Knochen ($p < 0,001$). Korfage et al. (2014) (98) berichteten, dass bei 67% der Implantate eine Periimplantitis durch Insuffizienz der befestigten Gingiva und Knochenabbau vorlag. Pieralli et al. (2021) (101) kamen zu dem Ergebnis, dass die Stabilität des Weichgewebes eine wesentliche Rolle für den langfristigen Erfolg der Implantate hat. Diese Stabilität könne durch Weichgewebstransplantate erreicht werden. Um die Gefahr einer periimplantären Infektion zu minimieren, erhielten bei den Studien von Pieralli et al. (2021) (101) und Neckel et al. (2021) (88) zudem die Patient*innen alle drei Monate eine professionelle Implantatreinigung. Beide Studien lieferten Ergebnisse mit hohen Implantat-Überlebensraten von 97,5% (Neckel et al.(88)) beziehungsweise 98,2% (Pieralli et al. (2021) (101), der Wert bezieht sich auf die Gruppe der Tumorpatient*innen).

Bei den meisten Studien die im Rahmen dieser Forschungsarbeit untersucht wurden, erfolgte die Insertion der Implantate als Spätimplantation nach der Operation und Radiotherapie. Die Meinungen zum Thema Implantationszeitpunkt sind kontrovers. So plädieren einerseits einige Autoren für eine Sofortimplantation während der Resektionsoperation, um postoperativ eine schnellere Rehabilitation zu gewährleisten (82, 85, 127, 140). Zudem kann eine Sofortimplantation vor der Radiotherapie den Vorteil bieten, dass die

Einheilung und Osseointegration im unbestrahlten Knochen stattfindet (116, 127, 141), was zu höheren Implantat-Überlebensraten führen könnte (127). Andererseits bringt auch die Spätimplantation Vorteile mit sich. Als Beispiele sind das Vermeiden von Implantatverlusten durch frühe Tumorrezidive, sowie die Möglichkeit einer genauen Planung der Implantatpositionierung mit den postoperativen Verhältnissen, zu nennen. Letzteres soll verhindern, dass Implantate inseriert werden, die für die spätere prothetische Rehabilitation aufgrund von Fehlpositionierung nicht genutzt werden können (86, 127). Eine Studie von Wetzels et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte sowohl die klinischen Ergebnisse als auch die Kosten der Sofortimplantation während der Tumorresektion verglichen mit der Spätimplantation (142). Sie konkludierten, dass im Falle der Sofortimplantation mehr Patient*innen mit suffizientem Zahnersatz versorgt wurden, während die Anzahl der belasteten Implantate und der Implantatverluste vergleichbar mit denen der Spätimplantation waren. In Bezug auf die Kosten ergaben sich bei der Sofortimplantation zwar geringere Kosten für die Insertion der einzelnen Implantate, jedoch erwiesen sich die Gesamtkosten des Therapiekonzepts als höher (142). Die im Jahr 2022 veröffentlichte S2k-Leitlinie „Implantationszeitpunkte“ empfiehlt, dass bei Patient*innen mit einer Kopf-Hals-Bestrahlung aufgrund der gestörten Knochenphysiologie keine Sofort- oder Frühimplantation erfolgen sollte (143).

Was den Zeitpunkt der Implantation nach stattgehabter Radiotherapie betrifft, so wird in der aktuellen Literatur empfohlen, Implantate frühestens sechs Monate nach der Bestrahlung zu inserieren. Anderenfalls könne ein erhöhtes Risiko für Implantatverluste bestehen (33, 40, 97, 117). Di Carlo et al. (2019) kamen im Rahmen ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass es bei Implantaten, die mindestens 14 Monaten nach der Bestrahlung inseriert wurde, weniger häufig zu Verlusten kam (90). Zudem erwies sich die Belastung des Implantats und der Belastungszeitpunkt als beeinflussende Faktoren ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu konnten Moore et al. (2019) (82), Woods et al. (2019) (85), Jacobsen et al. (2014) (107) und Curi et al. (2018) (92) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Implantationszeitpunkt feststellen. Innerhalb dieser Studien ergab sich weder ein Unterschied für die Insertion vor oder nach der Bestrahlung (82, 107), noch für den Zeitabstand der Implantation nach Radiotherapie (85, 92). Dasselbe

galt für die Belastung der Implantate (82, 85). Die S3-Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ (40) rät jedoch an, bei Implantaten, die nach der Bestrahlung inseriert wurden, mindestens drei Monate mit der Belastung des Implantats abzuwarten.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach der Ursache des Implantatverlusts. Teilweise ließen sich hierzu keine genauen Angaben finden. Vierzehn der inkludierten Studien lieferten Informationen zur Ursache des Verlusts. Hierbei ist anzumerken, dass die Studie von Di Carlo et al. (2019) aufgrund der teilweise übereinstimmenden Daten mit Pompa et al. (2015) nicht zu diesen 14 Studien gezählt wurde. Außerdem ist im Falle der Studie von Dholam et al. (2013) für die Implantate die Rate der Osseointegration angegeben, die jedoch nicht mit dem Implantatüberleben gleichgesetzt werden kann.

Häufige Ursachen für Implantatverluste waren die fehlende Osseointegration (n = 46) sowie das Vorliegen einer Periimplantitis oder lokalen Entzündung (n = 32). Darüber hinaus zeigte sich ein breites Spektrum weiterer Gründe, von der Fraktur der Implantatschraube (107) bis hin zu Positionierungsfehlern reichend (8, 79, 102, 103, 106). Als Ursachen wurden außerdem beispielsweise Osteomyelitis oder ORN (99, 103, 106, 107), Misserfolge der Osteoplastik (102), pathologische Unterkieferfraktur (107) und Implantatversagen nach Belastung genannt (89, 93, 99).

Im Fall von 64 Implantaten wurde als Ursache für den Verlust der Tod des Patienten angegeben. Ebenso gingen 14 Implantate durch Tumorrezidive verloren (80, 103). Dies sind für die Beurteilung keine sinnvollen Anhaltspunkte, da keine Aussage über das Implantatüberleben als solches getroffen wird. Auch ist anzumerken, dass bei medizinischer Indikation einer adjuvanten Radiotherapie eine fortgeschrittenere Tumorerkrankung vorliegt und daher die Prognose für das Überleben der Patient*innen schlechter ist (2). Die Inklusion dieser Implantate ist daher als Schwachpunkt und Verzerrungsrisiko anzusehen. Jedoch ist hinzuzufügen, dass die Anzahl von 64 beziehungsweise 14 Implantaten im Vergleich zur Gesamtanzahl sehr gering war (1,2%, 78/6645 Implantaten). Zusätzlich gaben Doll et al. (2015), in deren Studie 42 Implantate

durch den Tod der Patient*innen verloren wurden, an, dass die Mortalitätsraten der bestrahlten Patient*innen und der nicht bestrahlten Kontrollgruppe vergleichbar waren. Weitere 18 der 64 Implantatverluste durch Todesfälle wurden im Rahmen der Studie von Nack et al. (2015) festgestellt. Diese Studie wurde aufgrund der fehlenden unbestrahlten Kontrollgruppe nicht für die Metaanalyse herangezogen. Zudem wurden die 8 Implantate der Studie von Pompa et al. (2015), die durch ein Rezidiv verloren wurden, aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit in der Metaanalyse ebenfalls nicht berücksichtigt. Eine Beeinflussung des Gesamtergebnisses durch die oben genannten Schwierigkeiten wird daher als unwahrscheinlich eingestuft.

5.3 Limitationen der vorliegenden Forschungsarbeit

Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit unter Berücksichtigung der folgenden Limitationen mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten sind. Bei der Selektion der Studien wurde als Population (PICO) Patient*innen mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich definiert. Jedoch gab es auch einzelne Studien, bei denen ein Teil der Patient*innen benigne Tumore, beispielsweise Ameloblastome, aufwies. Da es sich dabei um eine vergleichsweise geringe Patientenzahl handelte, wurden diese Studien dennoch inkludiert. Bei wiederum anderen Studien wurden die Tumore nicht genauer erläutert. Die Angaben zu den Grunderkrankungen lassen sich Tabelle 4 entnehmen.

Zudem ist festzustellen, dass es sich bei einer malignen Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Hierdurch ist bedingt, dass die Therapie der Patient*innen sich nach dem interdisziplinär festgelegten Behandlungsplan richtet. Die Entscheidung, welche Patient*innen einer Radiotherapie unterzogen werden, ist im Zuge des Studiendesigns nicht zu beeinflussen. Daher lässt sich in keinem Fall eine randomisierte Studie durchführen oder eine Kontrolle mittels Placebo-Gruppe erheben.

Hinzu kommt, dass der Großteil der Studien retrospektiv durchgeführt wurde. Dadurch bedingt lag ein uneinheitlicher Aufbau der jeweiligen Studien vor. Aus diesem Grund war die Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen eingeschränkt. So unterschieden sich die Gruppen innerhalb der einzelnen

Studien teilweise in Anzahl, Alter und Geschlecht der Patient*innen. Zudem fehlten des Öfteren Informationen, zum Beispiel zum genauen operativen Vorgehen, Implantat-Typ oder zum Ablauf der Strahlentherapie. Ebenso unterscheiden sich die Studien untereinander in ihren Einschlusskriterien, der Zielsetzung, dem Behandlungsablauf oder den Untersuchungen während des Follow-up. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass das Implantatüberleben als sogenannter Endpunkt in vier Studien nur indirekt erhoben wurde. Das bedeutet, die Studien hatten nicht das direkte Ziel die Überlebensraten der Implantate zu ermitteln. Die Werte wurden in diesen Fällen beispielsweise aus den vorliegenden Angaben errechnet. An dieser Stelle ist ebenso zu berücksichtigen, dass auch die Definition des Implantat-Überlebens zwischen verschiedenen Studien variierte oder keine genaue Definition angegeben war.

Die Gesamtergebnisse wiesen zudem zum Teil eine erhöhte Heterogenität auf. So lagen bei drei Analysen erhöhte I^2 - Werte vor. Es handelte sich zum einen um die zusätzlich durchgeführten Metaanalysen der Studien von 1990 bis 2021 zum Vergleich des Implantatüberlebens in bestrahltem und nicht bestrahltem Knochen (Follow-up \geq 36 Monate $I^2 = 33\%$, Follow-up \geq 60 Monate $I^2 = 47\%$). Zum anderen ergab sich bei der Analyse der Verlustraten in Ober- und Unterkiefer eine erhöhte Heterogenität ($I^2 = 44\%$). Dies ist bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit war es, die Überlebensraten dentaler Implantate in bestrahltem und nicht bestrahltem Knochen zu vergleichen, sowie mögliche weitere Risikofaktoren für Implantatverluste zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde die Datenbasis der „National Library of Medicine“ (PubMed) im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche der Daten von 2013 bis 2021 durchsucht und eine Metaanalyse durchgeführt. Beides erfolgte gemäß der Methode des PRISMA-Statements. Als Basis der aktuellen Arbeit diente die Forschungsarbeit von Schiegnitz et al. (2014), welche sich diesbezüglich mit Daten von Studien aus dem Zeitraum von 1990-2013 befasste.

Die Analyse der Validität der inkludierten Studien resultierte in einem insgesamt erhöhten Verzerrungsrisiko, die Evidenz der Studien wurde als gering bewertet. Insgesamt ergab sich im Rahmen der aktuellen Literaturrecherche der Studien von 2013 bis 2021 ein durchschnittliches Implantatüberleben von 91,1%. Die Metaanalyse stellte eine signifikant erhöhte Verlustrate von Implantaten in bestrahltem verglichen mit nicht bestrahltem Knochen dar. Diese Ergebnisse ließen sich sowohl unter Berücksichtigung der in die Metaanalyse inkludierten Studien von 2013 bis 2021 als auch unter Einbeziehung solcher Studien von 1990 bis 2021 feststellen (2013-2021 Follow-up ≥ 3 Jahre $p < 0,001$, OR 2,07, CI [1,54 - 2,97], Follow-up ≥ 5 Jahre $p = 0,003$, OR 1,8, CI [1,21 - 2,67]; 1990-2021 Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,75 - 2,42]; Follow-up ≥ 5 Jahre $p < 0,001$, OR 1,97, CI [1,63 - 2,37]). Des Weiteren zeigte sich für die Daten beider Zeiträume übereinstimmend ein höheres Risiko für den Verlust von Implantaten, die in bestrahlten transplantierten Knochen inseriert wurden, verglichen mit Implantaten in bestrahltem ortsständigem Knochen (2013-2021 Follow-up ≥ 3 Jahre $p = 0,001$, OR 3,34 CI [1,60 - 7,00], Follow-up ≥ 5 Jahre: $p = 0,001$, OR 5,14, CI [1,98 - 14,02]; 1990 - 2021 Follow-up ≥ 3 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,06, CI [1,44 - 2,94]; Follow-up ≥ 5 Jahre: $p < 0,001$, OR 2,26, CI [1,50 - 3,40]).

Somit lässt sich die zugrundeliegende zentrale Forschungsfrage – „Gibt es einen Unterschied bezüglich des Implantat-Überlebens bei dentalen Implantaten in bestrahltem und nicht bestrahltem Kieferknochen?“ – im Rahmen dieser

Forschungsarbeit klar beantworten. Dentale Implantate zeigen grundsätzlich auch bei bestrahlten Patient*innen hohe Überlebensraten, das Risiko des Implantatverlusts ist jedoch im bestrahlten Knochen signifikant höher als im nicht bestrahlten Knochen. Zudem stellt die Insertion von Implantaten in transplantierten Knochen in Kombination mit einer Bestrahlung einen signifikanten negativen Faktor für das Implantatüberleben dar.

Die vorliegende Forschungsarbeit liefert im Allgemeinen zwar eindeutige und – bis auf wenige Ausnahmen – homogene Ergebnisse, doch sind diese unter dem Aspekt des hohen Verzerrungsrisikos mit Vorsicht zu betrachten. Des Weiteren lassen sich zu einigen der möglichen Einflussfaktoren keine klaren Aussagen treffen. Hierzu zählen unter anderem der Implantationszeitpunkt, die Modalität der Radiotherapie oder zusätzlich angewandte Therapien wie die HBOT. Auch bezüglich der genauen Ursachen des erhöhten Implantatverlusts und möglichen vorbeugende Maßnahmen, beispielweise engmaschige Nachkontrollen und regelmäßige professionelle Implantatreinigungen, besteht weiterer Forschungsbedarf.

Die Versorgung mit dentalen Implantaten spielt sowohl für nicht bestrahlte als auch bestrahlte Tumorpatient*innen eine wichtige Rolle. So sollte das Ziel in einer optimalen Anpassung des Behandlungskonzepts bei bestrahlten Patient*innen zum Verringern des Risikos von Implantatverlusten liegen. Dieses Ziel verfolgt die S3-Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“, zu deren Aktualisierung die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beitragen. Die Daten der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Literaturrecherche sowie der Metaanalysen dienen der Überarbeitung von Statements und Empfehlungen der Leitlinie, sowie der Einschätzung der Evidenz der vorliegenden Literatur. Damit trägt die Forschungsarbeit zu einer evidenzbasierten Optimierung der oralen Rehabilitation bestrahlter Tumorpatient*innen mit dentalen Implantaten bei. Außerdem wird durch die zusätzliche Metaanalyse der Daten von 1990 bis 2021 ein weitreichender Überblick über die Literatur gegeben.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der dargestellten Ergebnisse die Schlussfolgerung rechtfertigen, dass dentale Implantate angesichts hoher

Implantat-Überlebensraten auch bei bestrahlten Patient*innen eine valide Behandlungsoption darstellen. Jedoch zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse, dass die Radiotherapie als wichtiger zu berücksichtigender Risikofaktor für Implantatverluste einzuschätzen ist. Des Weiteren lässt sich folgern, dass Implantate im Falle einer Radiotherapie vorzugsweise in ortsständigen Knochen statt in Knochentransplantate inseriert werden sollten, sofern möglich. Die Identifizierung weiterer potenzieller Einflussfaktoren auf das Implantatüberleben ist als wichtiger Inhalt weiterer Forschung zu betrachten, um die Implantatversorgung bestrahlter Patient*innen auch in Zukunft stetig optimieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. "Krebs in Mundhöhle und Rachen", Kapitel aus "Krebs in Deutschland", Stand 29.11.2021. [zitiert am: 09.01.2022] URL https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachen_krebs/mundhoehle_rachen.html. 2022.
2. AWMF Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer 007/100OL [zitiert am: 27.03.2021] URL <https://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> [
3. Wierzbicka M, Napierala J. Updated National Comprehensive Cancer Network guidelines for treatment of head and neck cancers 2010-2017. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):1-6.
4. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M., Hrsg. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4. vollst. überarb. und erw. Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. ISBN 978-3-13-593504-1. S. 437 ff.
5. Wolff K.-D., Kolk A. Plastische und rekonstruktive Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie. In: Horch H.-H., Neff A., Hrsg. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 5. Auflage.* München: Elsevier; 2023 ISBN 978-3-437-24246-5 S. 638 ff.
6. Wijbenga JG, Schepers RH, Werker PM, Witjes MJ, Dijkstra PU. A systematic review of functional outcome and quality of life following reconstruction of maxillofacial defects using vascularized free fibula flaps and dental rehabilitation reveals poor data quality. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(8):1024-36.
7. AWMF S3 Leitlinie Implantatversorgung zur oralen Rehabilitation in Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung, 2015, AWMF Registernummer 007-089 [zitiert am: 26.03.2021] URL <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-089.html> [
8. Buurman DJ, Vaassen LA, Bockmann R, Kessler P. Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *Int J Prosthodont.* 2013;26(6):557-62.
9. Nelson K., Fretwurst T., Flügge T. V., Schmelzeisen R. Implantologie In: Gutwald R., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R., Hrsg. *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie, 3. überarbeitete und erw. Auflage,* Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag 2019, ISBN 978-3-7691-3657-9, S. 459 f., S. 466 ff., S. 470.
10. Tetsch P. *Enossale Implantationen in der Zahnheilkunde : ein Atlas und Lehrbuch. 2. vollst. neubearb. und erw. Aufl.* München; Wien: Hanser 1991. ISBN 3-446-16304-2 S.157.
11. Seegenschmiedt M.H. Nebenwirkungen In: Wannenmacher M., Wenz F., Debus J. (Hrsg) *Strahlentherapie, 2., überarb. Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN 978-3-540-88304-3 DOI 10.1007/978-3-540-88305-5 S. 288 ff.
12. Tanaka TI, Chan HL, Tindle DI, Maceachern M, Oh TJ. Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *J Prosthodont.* 2013;22(6):432-8.

13. Curi MM, Cardoso CL, de Lima HG, Kowalski LP, Martins MD. Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(1):190-9.
14. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(4):379-90.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. 2022. [updated 21.03.2021 18:30, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, [zitiert am: 09.01.2022] URL www.krebsdaten.de/abfrage
16. Union for International Cancer Control (UICC) [zitiert am: 03.10.2023] URL <https://www.uicc.org/>
17. Wolff K.-D., Kolk A. Plastische und rekonstruktive Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie In: Horch H.-H., Neff A., Hrsg., *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, 5. Auflage, München: Elsevier GmbH, 2023, ISBN: 978-3-437-24246-5, S. 634-647.
18. Ehrenfeld M., Prein J., Jundt G., Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, In: Schwenger N., Ehrenfeld M., Hrsg. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011 ISBN 978-3-13-593504-1. Kapitel 4.
19. Feyerabend T. Richter E. *Grundlagen der Strahlentherapie*, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 183 ff.
20. Ehrenfeld M., Prein J., Jundt G. Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. In: Schwenger N., Ehrenfeld M., Hrsg. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011 ISBN 978-3-13-593504-1. S. 62 ff.
21. Freudlsperger C., Moratin J., Hoffmann J. Tumore im Kopf-Hals-Bereich. In: Horch H.-H., Neff A., Hrsg., *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, 5. Auflage, München: Elsevier GmbH, 2023, ISBN: 978-3-437-24246-5 S. 617 ff.
22. Thönnessen H., Hof H., Krempien R., Münter M.W., Bischof M., Herfarth K.K., Schulz-Ertner D., Fleckenstein K. Kopf-Hals-Tumoren In: Wannemacher M, Wenz F. Debus J., Hrsg. *Strahlentherapie*. 2., überarb Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN: 978-3-540-88304-3 S. 443 ff.
23. Feyerabend T. Richter E. *Grundlagen der Strahlentherapie*, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 61 ff.
24. Hartmann G., Schlegel W. Physikalische Grundlagen. In: Wannemacher M., Wenz F., Debus J., Hrsg. *Strahlentherapie*, 2., überarb. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN 978-3-540-88304-3 DOI 10.1007/978-3-540-88305-5 S. 12 ff.
25. Feyerabend T. Richter E. *Grundlagen der Strahlentherapie*, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 68 f.
26. Weber K.-J., Wenz F. Strahlenbiologisches Grundlagen. In: Wannemacher M., Wenz F., Debus J., Hrsg. *Strahlentherapie*, 2., überarb.

- Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN 978-3-540-88304-3 DOI 10.1007/978-3-540-88305-5 S. 48 ff.
27. Feyerabend T, Richter E. Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 74 ff.
28. Feyerabend T, Richter E. Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 86 ff. S. 89 ff.
29. Dörr W. Strahlenpathologie. In: Wannenmacher M., Wenz F., Debus J., Hrsg. Strahlentherapie, 2., überarb. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN 978-3-540-88304-3 DOI 10.1007/978-3-540-88305-5 S. 87 ff.
30. Feyerabend T, Richter E. Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 81.
31. Costa S, Reagan MR. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:587.
32. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):119-31.
33. Petrovic I, Ahmed ZU, Matros E, Huryn JM, Shah JP, Rosen EB. Endosseous (dental) implants in an oncologic population: a primer for treatment considerations. *Quintessence Int*. 2019;50(1):40-8.
34. Feyerabend T, Richter E. Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 190.
35. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):1.
36. S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer, AWMF-Registernummer 007/046, DGMKG, 2018, Grötz, Krüger, Hautmann, Bartella, Al-Nawas, [zitiert am: 16.07.2023] URL https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-046I_S2k_Infizierte-Osteoradionekrose-der-Kiefer-IORN_2018-02.pdf.
37. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018;68(1):22-30.
38. Toneatti DJ, Graf RR, Burkhard JP, Schaller B. Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(10):5579-93.
39. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(3):229-43.
40. AWMF S3 Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit KopfHals-Bestrahlung“, Langfassung, Version 4.0, 2022, DGMKG, DGI, DGZMK, AWMF-Registriernummer: 007-089 [zitiert am: 13.05.2023] URL <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-089.html>
41. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(3):289-95.

42. van Baar GJC, Leeuwrik L, Lodders JN, Liberton N, Karagozoglu KH, Forouzanfar T, et al. A Novel Treatment Concept for Advanced Stage Mandibular Osteoradionecrosis Combining Isodose Curve Visualization and Nerve Preservation: A Prospective Pilot Study. *Front Oncol.* 2021;11:630123.
43. Thilmann C., Oelfke U., Sterzing F. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannenmacher M., Wenz F., Debus J., Hrsg. *Strahlentherapie, 2., überarb. Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer; 2013 ISBN 978-3-540-88304-3 DOI 10.1007/978-3-540-88305-5 S. 272 ff.
44. Hansen HJ, Maritim B, Bohle GC, 3rd, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL. Dosimetric distribution to the tooth-bearing regions of the mandible following intensity-modulated radiation therapy for base of tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(2):e50-4.
45. Bortfeld T. IMRT: a review and preview. *Phys Med Biol.* 2006;51(13):R363-79.
46. Feyerabend T. Richter E. *Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage,* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 156 f.
47. Owosho AA, Yom SK, Han Z, Sine K, Lee NY, Huryn JM, et al. Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(5):566-71.
48. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):1-8.
49. Feyerabend T. Richter E. *Grundlagen der Strahlentherapie, 2. überarbeitete Auflage,* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. ISBN 3-540-41265-4, S. 70 f.
50. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011;84(1007):967-96.
51. Bortfeld T, Webb S. Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol.* 2009;54(1):N9-20.
52. Koeck B., Wagner W. Einleitung In: Koeck B., Wagner W., Hrsg. *Implantologie, 2. Auflage,* München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH; 2004, ISBN 3-437-05310-8, S. 2 f.
53. Tetsch P. *Enossale Implantationen in der Zahnheilkunde : ein Atlas und Lehrbuch. 2., vollst. neubearb. und erw. Aufl.* München; Wien: Hanser; 1991. ISBN 3-446-16304-2, S. 156 ff.
54. Nelson K., Fretwurst T., Flügge T. V., Schmelzeisen R. *Implantologie* In: Gutwald R., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R., Hrsg. *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie, 3. überarbeitete und erw. Auflage,* Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag 2019, ISBN 978-3-7691-3657-9 S. 455 ff.
55. Koeck B., Wahl, G. Indikationen, Kontraindikationen und Differentialindikationen In: Koeck B., Wagner W., Hrsg. *Implantologie, 2. Auflage,* München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH; 2004, ISBN 3-437-05310-8, S. 10 ff.

56. Tetsch P. Enossale Implantationen in der Zahnheilkunde : ein Atlas und Lehrbuch 2., vollst. Neubearb. und erw. Aufl. München; Wien: Hanser; 1991. ISBN 3-446-16304-2, S. 29 ff.
57. DGI, DGZMK: „Implantationszeitpunkte“, Langfassung, Version 1.0, 2022, AWMF-Registriernummer: 083-040, S. 6 [zitiert am: 13.08.2023] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-040.html>.
58. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001;10 Suppl 2(Suppl 2):S96-101.
59. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(2):61-71.
60. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399-410.
61. Weibrich G., Wagner W., Operatives Vorgehen In: Koeck B., Wagner W. Hrsg., *Implantologie*, 2. Auflage, Urban & Fischer, Elsevier GmbH, München 2004, ISBN 3-437-05310-8, S. 145.
62. Wagner W., Al Nawas B., Implantatmaterialien und Konstruktionsprinzipien der Implantate aus chirurgischer Sicht In: Koeck B., Wagner W. Hrsg. *Implantologie*, 2. Auflage, Urban & Fischer, Elsevier GmbH, München 2004, ISBN 3-437-05310-8, S. 71
63. Nelson K., Fretwurst T., Flügge T.V., Schmelzeisen R., *Implantologie*, In: Gutwald R., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R., Hrsg. *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie*, 3. überarbeitete und erw. Auflage, Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag 2019, ISBN 978-3-7691-3657-9 S. 460 f.
64. Mertens C, Decker C, Engel M, Sander A, Hoffmann J, Freier K. Early bone resorption of free microvascular reanastomized bone grafts for mandibular reconstruction--a comparison of iliac crest and fibula grafts. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):e217-23.
65. Wolff K-D., Kolk A., *Plastische und rekonstruktive Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* In: H.-H. Horch, Andreas Neff (Hrsg.), *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, 5. Auflage, München, Elsevier GmbH, 2022, ISBN: 978-3-437-24246-5, S. 657.
66. Patel SY, Kim DD, Ghali GE. Maxillofacial Reconstruction Using Vascularized Fibula Free Flaps and Endosseous Implants. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(2):259-84.
67. Takushima A, Harii K, Asato H, Momosawa A, Okazaki M, Nakatsuka T. Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction. *Int J Clin Oncol.* 2005;10(4):234-42.
68. Schwenzer N., Ehrenfeld M., *Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie*, In: Schwenzer N., Ehrenfeld M., Hrsg. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011 ISBN 978-3-13-593504-1 S. 435 ff.
69. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
70. National Library of Medicine, PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
71. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kammerer PW, Grotz KA. Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):687-98.

72. Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grotz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(10):967-99.
73. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2000; .
74. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics. 2012. 2012.
75. S3-Leitlinie (Leitlinienreport) AWMF-Registernummer 007-089 [zitiert am: 03.10.2023] URL https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-089m_S3_Implantat-Versorgung-orale-Rehabilitation-Kopf-Hals-Bestrahlung_2023-05_01.pdf
76. GRADE-Arbeitsgruppe, <https://www.gradeworkinggroup.org/>, letzter Aufruf 06.09.2023 15:40.
77. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009), Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. [zitiert am: 13.08.2023] URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
78. Abbildung erstellt mit Hilfe der Vorlagen der PRISMA Internet Seite (09.01.2022) URL <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>. PRISMA-Statement: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
79. Gander T, Studer S, Studer G, Gratz KW, Bredell M. Medium-term outcome of Astra Tech implants in head and neck oncology patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(11):1381-5.
80. Pompa G, Saccucci M, Di Carlo G, Brauner E, Valentini V, Di Carlo S, et al. Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2015;15:5.
81. Hessling SA, Wehrhan F, Schmitt CM, Weber M, Schlittenbauer T, Scheer M. Implant-based rehabilitation in oncology patients can be performed with high long-term success. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(5):889-96.
82. Moore P, Grinsell D, Lyons B, Hewson I. Outcomes of dental and craniofacial osseointegrated implantation in head and neck cancer patients. *Head Neck.* 2019;41(9):3290-8.
83. Ch'ng S, Skoracki RJ, Selber JC, Yu P, Martin JW, Hofstede TM, et al. Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E321-7.
84. Burgess M, Leung M, Chellapah A, Clark JR, Batstone MD. Osseointegrated implants into a variety of composite free flaps: A comparative analysis. *Head Neck.* 2017;39(3):443-7.
85. Woods B, Schenberg M, Chandu A. A Comparison of Immediate and Delayed Dental Implant Placement in Head and Neck Surgery Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(6):1156-64.

86. Alberga JM, Korfage A, Bonnema I, Witjes MJH, Vissink A, Raghoobar GM. Mandibular dental implant placement immediately after teeth removal in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(12):5911-8.
87. Rana MC, Solanki S, Pujari SC, Shaw E, Sharma S, Anand A, et al. Assessment of the Survival of Dental Implants in Irradiated Jaws Following Treatment of Oral Cancer: A Retrospective Study. *Niger J Surg*. 2016;22(2):81-5.
88. Neckel N, Wagendorf P, Sachse C, Stromberger C, Vach K, Heiland M, et al. Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2020.
89. Sandoval ML, Rosen EB, Robert AJ, Nelson JA, Matros E, Gelblum DY. Immediate dental implants in fibula free flaps to reconstruct the mandible: A pilot study of the short-term effects on radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2020;22(1):91-5.
90. Di Carlo S, De Angelis F, Ciolfi A, Quarato A, Piccoli L, Pompa G, et al. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. *Clin Ter*. 2019;170(5):e345-e51.
91. Papi P, Brauner E, Di Carlo S, Musio D, Tombolini M, De Angelis F, et al. Crestal bone loss around dental implants placed in head and neck cancer patients treated with different radiotherapy techniques: a prospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(5):691-6.
92. Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro K, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(6):783-8.
93. Nack C, Raguse JD, Stricker A, Nelson K, Nahles S. Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up. *J Oral Rehabil*. 2015;42(1):57-64.
94. Ettl T, Junold N, Zeman F, Hautmann M, Hahnel S, Kolbeck C, et al. Implant survival or implant success? Evaluation of implant-based prosthetic rehabilitation in head and neck cancer patients-a prospective observational study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(9):3039-47.
95. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
96. Dholam KP, Pusalkar HA, Yadav PS, Quazi GA, Somani PP. Implant-retained dental rehabilitation in head and neck cancer patients: an assessment of success and failure. *Implant Dent*. 2013;22(6):604-9.
97. Doll C, Nack C, Raguse JD, Stricker A, Duttonhoefer F, Nelson K, et al. Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years. *Clin Oral Investig*. 2015;19(6):1347-52.
98. Korfage A, Raghoobar GM, Slater JJ, Roodenburg JL, Witjes MJ, Vissink A, et al. Overdentures on primary mandibular implants in patients with oral cancer: a follow-up study over 14 years. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(9):798-805.
99. Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R. Patients with oral tumors. Part 1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013;123(2):91-105.
100. Patel J, Antov H, Nixon P. Implant-supported oral rehabilitation in oncology patients: a retrospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(8):1003-7.

101. Pieralli S, Spies BC, Schweppe F, Preissner S, Nelson K, Heiland M, et al. Retrospective long-term clinical evaluation of implant-prosthetic rehabilitations after head and neck cancer therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2021.
102. Lavery DP, Addison O, Wubie BA, Heo G, Parmar S, Martin T, et al. Outcomes of implant-based oral rehabilitation in head and neck oncology patients-a retrospective evaluation of a large, single regional service cohort. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):8.
103. Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Diaz E, Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(6):e603-e9.
104. Ernst N, Sachse C, Raguse JD, Stromberger C, Nelson K, Nahles S. Changes in Peri-Implant Bone Level and Effect of Potential Influential Factors on Dental Implants in Irradiated and Nonirradiated Patients Following Multimodal Therapy Due to Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(10):1965-73.
105. Barber BR, Dziegelewski PT, Chuka R, O'Connell D, Harris JR, Seikaly H. Bone-impacted fibular free flap: Long-term dental implant success and complications compared to traditional fibular free tissue transfer. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1783-7.
106. Hakim SG, Kimmerle H, Trenkle T, Sieg P, Jacobsen HC. Masticatory rehabilitation following upper and lower jaw reconstruction using vascularised free fibula flap and enossal implants-19 years of experience with a comprehensive concept. *Clin Oral Investig.* 2015;19(2):525-34.
107. Jacobsen C, Kruse A, Lubbers HT, Zwahlen R, Studer S, Zemmann W, et al. Is mandibular reconstruction using vascularized fibula flaps and dental implants a reasonable treatment? *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(3):419-28.
108. Ettl T, Weindler J, Gosau M, Muller S, Hautmann M, Zeman F, et al. Impact of radiotherapy on implant-based prosthetic rehabilitation in patients with head and neck cancer: A prospective observational study on implant survival and quality of life-Preliminary results. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(9):1453-62.
109. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res.* 1990;1(1):33-40.
110. Heberer S, Kilic S, Hossamo J, Raguse JD, Nelson K. Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(5):546-51.
111. Nelson K, Heberer S, Glatzer C. Survival analysis and clinical evaluation of implant-retained prostheses in oral cancer resection patients over a mean follow-up period of 10 years. *J Prosthet Dent.* 2007;98(5):405-10.
112. Shokouhi B, Cerajewska T. Radiotherapy and the survival of dental implants: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60(4):422-9.
113. Wagner W, Esser E, Ostkamp K. Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy. *Acta Oncol.* 1998;37(7-8):693-6.
114. Visch LL, van Waas MA, Schmitz PI, Levendag PC. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res.* 2002;81(12):856-9.
115. Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Tete S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg.* 2011;22(2):443-5.
116. Schepers RH, Slagter AP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Merckx MA. Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed

- during ablative surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(9):803-8.
117. Pellegrino G, Tarsitano A, Ferri A, Corinaldesi G, Bianchi A, Marchetti C. Long-term results of osseointegrated implant-based dental rehabilitation in oncology patients reconstructed with a fibula free flap. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(5):852-9.
118. Gupta S, Mortellaro C, Panda S, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, et al. Dental implant survival rate in irradiated and non-irradiated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2 Suppl. 1):53-65.
119. Landes CA, Kovacs AF. Comparison of early telescope loading of non-submerged ITI implants in irradiated and non-irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):367-74.
120. Karayazgan-Saracoglu B, Atay A, Zulfikar H, Erpardo Y. Assessment of implant stability of patients with and without radiotherapy using resonance frequency analysis. *J Oral Implantol.* 2015;41(1):30-5.
121. Kende PP, Ranganath S, Landge JS, Sarda A, Wadewale M, Patil A, et al. Survival of Dental Implants on Irradiated Jaws: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2022;21(3):787-95.
122. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:581795.
123. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):215-21 e1.
124. Davis DD, Hanley ME, Cooper JS. Osteoradionecrosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021.*
125. Koudougou C, Bertin H, Lecaplain B, Badran Z, Longis J, Corre P, et al. Postimplantation radiation therapy in head and neck cancer patients: Literature review. *Head Neck.* 2020;42(4):794-802.
126. Esra Nur Avukat, Canan Akay. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Head and Neck Cancer Patients after Radiotherapy with Dental Implants. *On J Dent & Oral Health.* 3(2): 2020. OJDOH.MS.ID.000558.
DOI: 10.33552/OJDOH.2020.03.000558.
127. In 't Veld M, Schulten E, Leusink FKJ. Immediate dental implant placement and restoration in the edentulous mandible in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;29(2):126-37.
128. Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye BT, Bickerstaff M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen to Prevent Osteoradionecrosis of the Irradiated Mandible After Dentoalveolar Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(3):530-9.
129. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38(3):448-81.
130. Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):291-8.

131. Peponi E, Glanzmann C, Willi B, Huber G, Studer G. Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol.* 2011;6:1.
132. Graff P, Lapeyre M, Desandes E, Ortholan C, Bensadoun RJ, Alfonsi M, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: matched-pair comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1309-17.
133. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-36.
134. Anand AK, Chaudhoory AR, Shukla A, Negi PS, Sinha SN, Babu AA, et al. Favourable impact of intensity-modulated radiation therapy on chronic dysphagia in patients with head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2008;81(971):865-71.
135. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, Sharma AK, Gillespie MB, Day TA. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):331-7.
136. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e207-13.
137. Koeck B., Wagner W. *Implantologie*, 2. Auflage, München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH; 2004, ISBN 3-437-05310-8 S. 160.
138. Nelson K., Fretwurst T., Flügge T. V., Schmelzeisen R. *Implantologie* In: Gutwald R., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R., Hrsg. *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie*, 3. überarbeitete und erw. Auflage, Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag 2019, ISBN 978-3-7691-3657-9 S. 467, S. 481, S. 502.
139. Pakravan F, Ghalayani P, Emami H, Isfahani MN, Noorshargh P. A novel formulation for radiotherapy-induced oral mucositis: Triamcinolone acetone mucoadhesive film. *J Res Med Sci.* 2019;24:63.
140. Alberga JM, Vosselman N, Korfage A, Delli K, Witjes MJH, Raghoobar GM, et al. What is the optimal timing for implant placement in oral cancer patients? A scoping literature review. *Oral Dis.* 2021;27(1):94-110.
141. Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen RJ, Jr., Hernandez M, et al. Dental Implant Survival in Vascularized Bone Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(3):637-48.
142. Wetzels JGH, Meijer GJ, Koole R, Adang EM, Merkx MAW, Speksnijder CM. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(11):1433-42.
143. AWMF S2k Leitlinie „Implantationszeitpunkte“, Langfassung, Version 1.0, 2022, DGI, DGZMK, AWMF-Registriernummer: 083-040, S. 13 f. [zitiert am: 13.08.2023] URL <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-040.html>.
144. Goker F, Baj A, Bolzoni AR, Maiorana C, Gianni AB, Del Fabbro M. Dental implant-based oral rehabilitation in patients reconstructed with free fibula flaps: Clinical study with a follow-up 3 to 6 years. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2020;22(4):514-22.

145. Barbier L, Pottel L, De Ceulaer J, Lamoral P, Duyck J, Jacobs R, et al. Evaluation of Quality of Life After Mandibular Reconstruction Using a Novel Fixed Implant-Supported Dental Prosthesis Concept: A Pilot Study. *Int J Prosthodont.* 2019;32(2):162-73.
146. Attia S, Wiltfang J, Pons-Kuhnemann J, Wilbrand JF, Streckbein P, Kahling C, et al. Survival of dental implants placed in vascularised fibula free flaps after jaw reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(8):1205-10.
147. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. A retrospective study on clinical and radiological outcomes of oral implants in patients followed up for a minimum of 20 years. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(2):199-207.
148. Sozzi D, Novelli G, Silva R, Connelly ST, Tartaglia GM. Implant rehabilitation in fibula-free flap reconstruction: A retrospective study of cases at 1-18 years following surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(10):1655-61.
149. Kobayashi Y, Sumida T, Ishikawa A, Mori Y. The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial Restoration After Treatment of Oral Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(6):3053-6.
150. Fang W, Liu YP, Ma Q, Liu BL, Zhao Y. Long-term results of mandibular reconstruction of continuity defects with fibula free flap and implant-borne dental rehabilitation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(1):169-78.
151. Hasegawa T, Kawabata S, Takeda D, Iwata E, Saito I, Arimoto S, et al. Survival of Branemark System Mk III implants and analysis of risk factors associated with implant failure. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):267-73.
152. Khadembaschi D, Borgna SC, Beech N, Batstone MD. Outcomes of osseointegrated implants in patients with benign and malignant pathologies of the head and neck: a 10-year single-centre study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(10):1375-82.
153. Wetzels JGH, Meijer GJ, de Haan AFJ, Merckx MAW, Speksnijder CM. Immediate implant placement in edentulous oral cancer patients: a long-term retrospective analysis of 207 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(11):1521-8.
154. Dholam KP, Singh GP, Gurav SV, Yadav P. Factors Affecting Dental Rehabilitation Following Jaw Reconstruction With Free-Fibular Graft In Patients With Head and Neck Cancer. *J Craniofac Surg.* 2018;29(8):2070-4.
155. Wang F, Huang W, Zhang C, Sun J, Qu X, Wu Y. Functional outcome and quality of life after a maxillectomy: a comparison between an implant supported obturator and implant supported fixed prostheses in a free vascularized flap. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(2):137-43.
156. Kumar VV, Jacob PC, Ebenezer S, Kuriakose MA, Kekatpure V, Baliarsing AS, et al. Implant supported dental rehabilitation following segmental mandibular reconstruction- quality of life outcomes of a prospective randomized trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(7):800-10.
157. Wetzels JW, Koole R, Meijer GJ, de Haan AF, Merckx MA, Speksnijder CM. Functional benefits of implants placed during ablative surgery: A 5-year prospective study on the prosthodontic rehabilitation of 56 edentulous oral cancer patients. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E2103-11.
158. Jackson RS, Price DL, Arce K, Moore EJ. Evaluation of Clinical Outcomes of Osseointegrated Dental Implantation of Fibula Free Flaps for Mandibular Reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg.* 2016;18(3):201-6.
159. Bodard AG, Salino S, Desoutter A, Deneuve S. Assessment of functional improvement with implant-supported prosthetic rehabilitation after mandibular

- reconstruction with a microvascular free fibula flap: A study of 25 patients. *J Prosthet Dent.* 2015;113(2):140-5.
160. Mizbah K, Dings JP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Koole R, Meijer GJ, et al. Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed? A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(5):651-5.
161. Kniha K, Mohlhenrich SC, Foldenauer AC, Peters F, Ayoub N, Goloborodko E, et al. Evaluation of bone resorption in fibula and deep circumflex iliac artery flaps following dental implantation: A three-year follow-up study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):474-8.
162. Tran DT, Gay IC, Diaz-Rodriguez J, Parthasarathy K, Weltman R, Friedman L. Survival of Dental Implants Placed in Grafted and Nongrafted Bone: A Retrospective Study in a University Setting. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016;31(2):310-7.
163. Wang F, Huang W, Zhang C, Sun J, Kaigler D, Wu Y. Comparative analysis of dental implant treatment outcomes following mandibular reconstruction with double-barrel fibula bone grafting or vertical distraction osteogenesis fibula: a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(2):157-65.
164. Huang W, Wu Y, Zou D, Zhang Z, Zhang C, Sun J, et al. Long-term results for maxillary rehabilitation with dental implants after tumor resection. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(2):282-91.
165. Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2457-65.
166. Menapace DC, Van Abel KM, Jackson RS, Moore EJ. Primary vs Secondary Endosseous Implantation After Fibular Free Tissue Reconstruction of the Mandible for Osteoradionecrosis. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(5):401-8.
167. Allen RJ, Jr., Nelson JA, Polanco TO, Shamsunder MG, Ganly I, Boyle J, et al. Short-Term Outcomes following Virtual Surgery-Assisted Immediate Dental Implant Placement in Free Fibula Flaps for Oncologic Mandibular Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(6):768e-76e.
168. Katsoulis J, Fierz J, T II, Mericske-Stern R. Prosthetic rehabilitation, implant survival and quality of life 2 to 5 years after resection of oral tumors. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(1):64-72.
169. Linsen SS, Martini M, Stark H. Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(2):250-8.
170. Fenlon MR, Lyons A, Farrell S, Bavisha K, Banerjee A, Palmer RM. Factors affecting survival and usefulness of implants placed in vascularized free composite grafts used in post-head and neck cancer reconstruction. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(2):266-72.
171. Salinas TJ, Desa VP, Katsnelson A, Miloro M. Clinical evaluation of implants in radiated fibula flaps. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(3):524-9.
172. Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(9):971-9.

-
173. Klein MO, Grotz KA, Walter C, Wegener J, Wagner W, Al-Nawas B. Functional rehabilitation of mandibular continuity defects using autologous bone and dental implants - prognostic value of bone origin, radiation therapy and implant dimensions. *Eur Surg Res.* 2009;43(3):269-75.
174. Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Reintsema H, Burlage FR, Roodenburg JL, et al. Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(1):8-16.
175. Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dortbudak O, Turhani D, et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(3):337-44.
176. Granstrom G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(5):579-85.
177. Cao Y, Weischer T. Comparison of maxillary implant-supported prosthesis in irradiated and non-irradiated patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003;23(2):209-12.
178. Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 1999;27(1):38-41.
179. Weischer T, Mohr C. Ten-year experience in oral implant rehabilitation of cancer patients: treatment concept and proposed criteria for success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):521-8.
180. Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Wichmann M. Long-term results of endosteal implants used for restoration of oral function after oncologic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999;28(4):260-5.
181. Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(5):716-22.

Klein 2009 (173)		?							
Schoen 2008 (174)									
Yerit 2006 (175)									
Granström 2005 (176)									
Cao 2003 (177)				Erfolg					
Werkmeister 1999 (178)	?								
Weischer 1999 (179)									
Schliephake 1999 (180)									

1=Selektion 2=Vergleichbarkeit 3=Intervention 4= Ergebnis/ Outcome, 4a= adäquat beschrieben? 4b= adäquat erhoben? 4c= Follow-up lang genug? 5= Patient*innen 6= Behandlungsplan 7= Setting; grün=ja, orange=unklar, rot=nein

Tabelle 10 Bewertung der Validität der zusätzlichen Fallserie (Literatur 1990-2013) für die Metaanalyse (RT GB vs RT AB 1990-2021)

Studie	Interne Validität				Externe Validität		
	1	2	3		4	5	6
			3a	3b			
Buddula et al. 2012 (181)							

1=Selektion 2=Intervention 3= Ergebnis/ Outcome, 3a= adäquat beschrieben? 3b= adäquat erhoben? 3c= Follow-up lang genug? 4= Patient*innen 5= Behandlungsplan 6= Setting; grün=ja, orange=unklar, rot=nein

Tabelle 11 Ergänzung zu Tabelle 4, Zusätzliche Informationen zu den Studien

Studie	Implantat-Überlebensrate	Grund für Implantatverlust / weitere Informationen	Weitere Risikofaktoren / Einfluss auf Überleben/Erfolg	Weitere Informationen / Ergebnisse der Studie
Neckel et al. (2021) (88)	97,5% (79/81) Nur RT	Verluste innerhalb der ersten drei Monate	-	RT: IMRT oder VMAT RT beeinflusst Knochenabbau (36mon, $p < 0,001$) Antibiotikaprophylaxe 1 Tag prä- bis 4 Tage post-OP Vestibuloplastik bei allen Pat. Professionelle Implantatreinigung alle 3 Monate Ausschluss: Rauchen, unbehandelter Diabetes, Immunsuppression, Impl. in Osteoplastik

Pieralli et al. (2021) (101)	98,2% (213/217, Tumorpat.)	-	-	Weichgewebstransplantate stabilisieren die periimplantäre Schleimhaut. Antibiotikaprophylaxe für 5 Tage (ab 1. Tag präoperativ) Professionelle Zahnreinigung alle 3-6 Monate. Recall alle 3 Monate für Pat. mit RT Ausschluss: Rauchen während oder nach RT, Metabolische Erkrankungen, Immunsuppression, mangelnde Compliance
Ettl et al. (2020) (94)	92,3% (216/243) Erfolg 86,3% (184/234)	Explantation Impl. während Freilegung (n=3 Impl.), während Belastungsphase (n=3), keine Belastung möglich (Impl. wieder verdeckt. n=4), Während des Follow-up verloren (n=8)	Informationen beziehen sich auf Erfolg Rauchen ($p=0,034$) Osteoplastik ($p=0,021$) Bestrahlung >60 Gy ($p=0,025$) Einheilzeit vor Freilegung länger als 4 Monate ($p=0,0014$) Niedrigerer Erfolg, jedoch nicht signifikant: Xerostomie ($p=0,173$), Implantate innerhalb PTV ($p=0,292$), Implantate länger als 10 mm ($p=0,211$), Knochenqualität Typ IV ($p=0,121$), fehlende Primärstabilität ($p=0,231$)	Perioperative Antibiose RT: 116 Implantate im geplanten Zielvolumen, 63 außerhalb
Patel et al. (2020) (100)	97,5% (353/362)	Bei 9 Implantaten frühes Versagen (davon RT n=6, RCT n=2, NRT n=1)	Negativer Einfluss auf Implantatüberleben, nicht signifikant: RT, Insertion in Osteoplastik, Insertion in Max ($p>0,05$)	Bei Osteoplastik häufig Weichgewebsrevision benötigt. Bei Implantation während Resektion deutlich kürzere Zeit bis zur Rehabilitation ($p=0,016$)
Alberga et al. (2020) (86)	93,1% (54/58)	Implantatverlust nach 7-35 Monaten ($17,3 \pm 15,4$)	Implantatverlust bei 3 Pat.: Primäre RT (n=2 Pat) Postop RT (n=1) Alle mit über 40 Gray Bestrahlungsdosis (Implantatbett)	Antibiotikaprophylaxe 1 Pat. mit ORN Kein Unterschied in Kaufunktion und Zufriedenheit für Pat. mit oder ohne RT
Sandoval et al. (2020) (89)	93,1% (27/29) Nur RT	Keine Osseointegration (n=1), Verlust Stabilität nach Belastung (n=1) Verluste vor Bestrahlung (35 und 42 Tage postop)	-	Impl. haben keine negative Auswirkung auf RT (Zeitpunkt, Dauer, Toxizität, Komplikationen) Pat. mit Implantaten klagten weniger häufig über Trismus Rauchen 1 Pat., Diabetes 1 Pat.
Di Carlo et al. (2019) (90)	90,5% (76/84) Nur RT	Einheilphase (n=3), Belastung (n=1), Rezidiv (n=4)	RT $p<0,01$ Zeitpunkt der Belastung ($p<0,01$): Sofort 91,7% (22/24), <6 Monate 66,7% (8/12) 6 Mo 92,9% (26/28) >6 Mo 100% (20/20) Alle verlorenen Impl. in Man, posterior	Ausschluss Pat. mit systemischen Erkrankungen, Rauchen Patientenkollektiv entspricht ggf z.T. dem von Pompa et al. (2015) (80)

Moore et al. (2019) (82)	Dentale Implantate 85,9% (67/78) Implantat-Überleben insgesamt (alle Pat., unterschiedliche Defekte) 85% (136/160)	-	Für alle Pat.: Keine Unterschiede bei Implantation vor oder nach Bestrahlung. Keine Unterschiede in lokalem oder transplantiertem Knochen ($p=0,49$)	54 Pat. mit unterschiedlichen Defekten Oral (n=28), nasal (n=13) orbital (n=11), aurikulär (n=1), komplex (n=1)
Woods et al. (2019) (85)	93,1 % (95/102)	-	-	Überlebensraten Sofort Implantation 97,4% (38/39) Verzögerte Implantation 90,5% (57/63) belastete Implantate 93,9% (77/82) nicht belastete Implantate 90% (18/20) maligne 92,7% (63/68) benigne 94,1% (32/34) Rauchen 94,3% (33/35) Kein Rauchen 92,5% (62/67) OP einstufig 86,7%, zweistufig 95,8%
Laverty et al. (2019) (102)	95,6% (745/779)	keine Osseointegration (n=22) Periimplantitis (n=5) Misserfolg der Osteoplastik (n=6) Ungünstige Positionierung/ Weichgewebstrauma (n=1)	Höherer Implantatverlust in transplantiertem Knochen ($p<0,01$) Kein Einfluss: Geschlecht ($p=0,09$), Radiotherapie ($p=0,16$), Chemotherapie ($p=0,17$)	Mehr Verluste bei RCT im Vergleich zu RT
Papi et al. (2019) (91)	94,7% (107/113) Nur RT	Frühe Komplikationen 1.-3. Monat (n=4) 3.-6. Monat (n=2)	-	Antibiotikaprophylaxe 1 Stunde präoperativ Kein Unterschied zwischen den RT-Techniken bezüglich Knochenabbau ($p>0,05$) Ausschluss von Pat. mit systemischen oder psychischen Erkrankungen
Curi et al. (2018) (92)	92,9% (157/169) Nur RT	keine Osseointegration in der Einheilphase (n=3), Nach Belastung (n=9) Periimplantitis in 5 Fällen ursächlich	Einfluss auf Erfolgsrate: Geschlecht $p<0,001$ (Frauen 81,6%, Männer 98,9%) Art der Radiotherapie $p=0,005$ (konventionelle RT 74,3%, IMRT 96,1%) Kein signifikanter Einfluss: Alter, Zeitpunkt der Insertion nach der Bestrahlung, Implantatmaße und -hersteller, HBOT (mit HBOT 88,2%, ohne 94,1%, $p=0,477$)	Antibiotikagabe für eine Woche (1 Tag prä- bis 6 Tage postoperativ) Ein Operateur Keine ORN
Flores-Ruiz et al. (2018) (103)	87,7% (93/106)	Rezidiv (n=6), ORN (n=2), keine Osseointegration (n=2), eingeschränkte Freilegung (n=2), schlechte Positionierung (n=1)	Etwas niedrigere Überlebensraten in Maxilla ($p=0,03$) und Osteoplastik (n=0,08), keine Signifikanz	14 Pat. Rauchen 9 Pat. Alkoholkonsum Alle hörten nach Diagnose auf.

Burgess et al. (2017) (84)	94,5% (188/199)	-	Etwas höherer Implantatverlust bei RT (nicht signifikant) Rauchen hatte keinen signifikanten Einfluss	-
Rana et al. (2016) (87)	67,9% (110/162) Nur RT		Position in Maxilla oder Mandibula $p < 0,005$ (Max 65%, Man 71% Überleben)	Ausschluss: Pat. mit Systemerkrankungen, Medikamentenallergie, Knochenerkrankung, Bluthochdruck, schlecht eingestelltem Diabetes, Pat., die im Follow-up verstarben
Ernst et al. (2016) (104)	97,9% (190/194)	Keine Osseointegration		RT hat Einfluss auf Knochenabbau $p < 0,001$ Unterschiedliche Antibiotikagabe bei RT/NRT (RT 3 Tage prä- 3 Tage postop, NRT single-shot Antibiose)
Barber et al. (2016) (105)	87,8% (72/82)	-	-	Rekonstruktion der Maxilla und Osteoplastik hat höheres Risiko für Komplikationen Implantate erhöhen die Lebensqualität und Funktion höhere Erfolgsraten in BIFFF („bone impacted fibula free flap“) vs FFF (fibula free flap) $p = 0,006$
Ch'ng et al. (2016) (83)	96,3% (1090/1132)	-	RT hat keinen signifikanten Einfluss auf Implantatüberleben ($p = 0,097$), außer für Implantate in Osteoplastik: höhere Verlustrate in bestrahlter Osteoplastik $p < 0,01$	ORN 19 Pat. Rauchen erhöht das Risiko für ORN signifikant ($p = 0,027$)
Pompa et al. (2015) (80)	90,5 % (152/168)	Einheilphase (n=6) Belastungspause (n=2) Rezidiv (n=8, Man)	Bessere Ergebnisse, wenn Implantat frühestens 6 Monate nach Insertion belastet wird. Alle Impl.verluste in Man posterior ($p = 0,05-0,1$)	Patientendaten entsprechen zum Teil Di Carlo et al. (2019) Indirekt bestrahlter Knochen als unbestrahlt gewertet. Ausschluss: Pat. mit Systemerkrankungen, Rauchen
Hessling et al. (2015) (81)	96,3% (262/272)	-	Signifikanter Einfluss: Adjuvante RCT ($p = 0,024$) und Osteoplastik ($p = 0,048$) Mehr Verluste bei bestrahlten Pat. ($p = 0,036$) Mit Verlust assoziiert: Periimplantitis, insuffizientes Hart- und Weichgewebe, Muskeldysfunktion, Xerostomie	Periimplantitis bei 67% der Implantate (182/272)

<p>Nack et al. (2015) (93)</p> <p>Studie ist 5-Jahres Follow-up der Studie von Heberer et al. (2011) (110)</p>	<p>79,4% (77/97) Nur RT</p>	<p>2 Implantate nach Belastung 18 Implantate durch Tod des Pat. (4 Pat. verstarben)</p>	<p>Mehr Verluste in Maxilla ($p=0,006$)</p> <p>Kein Unterschied zwischen Straumann SLA und SLActive ($p=0,926$)</p>	<p>Studie mit „split-mouth-design“ Ziel: Vergleich SLA, SLActive Antibiotikaprophylaxe 1 Tag prä- bis 3 Tage postoperativ Mehr Knochenabbau bei Frauen (mesial $p=0,002$, distal $p<0,001$) Vestibuloplastik, wenn benötigt Ausschluss: Rauchen, unbehandelte Parodontits, schlecht eingestellter Diabetes, Immunsuppression</p>
<p>Hakim et al. (2015) (106)</p>	<p>92,4% (110/119)</p>	<p>Insgesamt 9 Implantate explantiert (Knochenresorption, Osteomyelitis) Zudem 1 Implantat nicht belastet (schlechte Positionierung) RT-Gruppe: 5 Implantate durch lokale Entzündung/ Knochenabbau verloren</p>	<p>-</p>	<p>Antibiotikaprophylaxe NRT „single shot“ RT 1 Woche (Beginn 3 Tage präop.)</p>
<p>Doll et al. (2015) (97)</p> <p>Basiert z. T. auf Daten der Studie von Nelson et al. (2007) (111)</p>	<p>92,2% (765/830)</p>	<p>frühes Implantatversagen (n=3), spätes Implantatversagen (n=20) 8 Pat. verstorben (n=42)</p>	<p>Pat. mit RCT 1,9-fach höheres Risiko für Implantatverlust ($p=0,011$)</p> <p>Kein signifikanter Einfluss: Alter ($p=0,196$), Geschlecht ($p=0,205$), Lokalisation ($p=0,845$)</p>	<p>Exkludiert: Rauchen in Kombination mit RCT, reduzierter Allgemeinzustand Antibiotikaprophylaxe NRT single shot RT 3 Tage prä- bis 3 Tage postop.</p> <p>Mortalitätsrate Pat. mit und ohne RCT vergleichbar</p>
<p>Jacobsen et al. (2014) (107)</p>	<p>80,7% (113/140)</p>	<p>ORN der Fibula (n=5), keine Primärstabilität (n=17), pathologische Unterkieferfraktur (n=4), Fraktur Implantatschraube (n=1)</p>	<p>-</p>	<p>Antibiotikagabe bis 5 Tage postop.</p>
<p>Korfage (2014) (98)</p>	<p>93,1% (488/524)</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Bei Ausschluss von Implantatverlusten durch Rezidiv (n=8 Impl) Impl.-Überleben 94,7% (496/524)</p> <p>10 Implantate ORN</p>
<p>Gander et al. (2014) (79)</p>	<p>Erfolg: 87,5% (119/136)</p>	<p>Periimplantitis (n=16), Positionierungsfehler (n=1)</p>	<p>Signifikant mehr Verluste: Rauchen und Alkoholkonsum Rauchen 82,2% (74/90) Kein Rauchen 97,8% (45/46) Alkohol 77,1% (54/70) Kein Alkohol 98,5% (65/66)</p> <p>Kein Einfluss: RT, Alter, Geschlecht</p>	<p>Impl.-Überleben Freies Knochenimplantat 76,2% (16/21) Ein Operateur Freies vaskularisiertes Knochenimplantat 96,3% (26/27), Unterschied nicht signifikant</p> <p>Ausschluss: Implantate in Max, andere Implantatsysteme als Astra Tech, keine prothetische Versorgung</p>

Dholam et al. (2013) (96)	Rate der Osseointegration 88% (75/85)	Rate der Osseointegration angegeben	Dosis der RT hat signifikanten Einfluss auf Erfolg und Osseointegration: Maximale Rate an Misserfolgen (47%) bei 56-60 Gray Kein Einfluss: Osteoplastik/ lokaler Knochen ($p=0,465$), RT/NRT ($p=0,144$), Gesellschaftsschicht ($p=0,273$, etwas höhere Erfolgsrate in höherer Schicht)	Alle Pat. ohne Komorbidität, kein Rauchen
Buurman et al. (2013) (8)	97,3% (71/73) Nur RT	Benötigte zweite Operation (n=1), schlechte Positionierung (n=1)	-	Endpunkt: Vergleich Zufriedenheit bei konventioneller und implantatgestützter Versorgung, kein signifikanter Unterschied (Mit Impl. 7,73/10 ohne Impl. 6,88/10) Insgesamt hohe Zufriedenheit (7,3/10)
Fierz et al. (2013) (99)	82,7% (86/104)	Keine Osseointegration (n=4), Infektion/ORN (n=5), Tod des Pat. (n=4), keine Implantatfreilegung (n=1), nach Belastung (n=4)	-	-

*Impl. = Implantat, NTR = Keine Radiotherapie, ORN = Osteoradionekrose, Pat. = Patientin / Patient, Patient*innen, RT = Radiotherapie, SLA / SLActive Straumann-Implantat ohne / mit Oberflächenmodifikation*

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei meiner Dissertation unterstütz und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer, XXX, für die exzellente, engagierte und wertschätzende Betreuung. Die Einbindung in die Aktualisierung der Leitlinie mit aktivem Mitwirken beim 5. Leitlinienkongress der Deutschen Gesellschaft für Implantologie war für mich zudem eine äußerst bereichernde Erfahrung.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei XXX für die Zweitbegutachtung meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich XXX für seine Mitarbeit im Rahmen der statischen Auswertung.

Ebenso möchte ich XXX (AWMF) und XXX (AWMF) für die Moderation und Unterstützung bei der Beurteilung des Verzerrungsrisikos und der Evidenzbewertung danken.

Danke an meine Schwester XXX, meinen Freund XXX, meinen Vater XXX und meine Freundinnen XXX und XXX für das Korrekturlesen der Arbeit. Danke auch meinem Bruder, XXX, für seine motivierenden Worte und emotionale Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern, XXX, sowie meinen Großeltern, XXX, für die emotionale und auch finanzielle Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus bedanken.

10 Lebenslauf

XXX