

Beatrice Reiners  
Dr. med.

## **Metabolic Surgery versus Conservative Treatment for Non-Alcoholic Steatohepatitis A Systematic Review and Network Meta-Analysis**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: PD Dr. Dr. med. Adrian Billeter

Die weltweite Prävalenz der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, dem Spätstadium der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, nimmt dramatisch zu. Die Pathogenese ist eng assoziiert mit Adipositas, dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2. Bis dato ist eine Lebensstilumstellung zugunsten Gewichtsverlust und Bewegung die einzige etablierte Therapieoption. Verschiedene Medikamentenwirkstoffe, die vor allem zur antidiabetischen Behandlung eingesetzt werden, sowie bariatrische Chirurgie werden als potentielle Therapieoptionen behandelt. In dieser Dissertation werden die relevantesten und aktuellsten Studien zu konservativen und chirurgischen Therapieansätzen besprochen und die Ergebnisse in einem meta-analytischen Ansatz verglichen. Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen dazu, für zukünftige Forschung einen Behandlungsvorteil abschätzen zu können.

Ich habe eine systematische Literaturrecherche zu klinischen Studien in den relevanten medizinischen Datenbanken durchgeführt, mit dem Fokus auf der histologischen Resolution der nicht-alkoholischen Steatohepatitis. Einschlusskriterien waren Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose der nicht-alkoholischen Steatohepatitis und aufeinanderfolgende Leberbiopsien vor Beginn und nach Abschluss der Behandlung. Daten zu Patientencharakteristika, Leberhistologie und metabolischen Laborparametern wurden gesammelt und die Ergebnisse zur Leberhistologie in Form von gepoolten Daten analysiert. Um Unstimmigkeiten zwischen den verschiedenen Patientenkollektiven statistisch anzupassen, diente eine neu etablierte statistische Methode, die die Fehleranfälligkeit bei dem Vergleich von randomisiert kontrollierten mit einarmigen Studien reduziert.

Nach qualitativer Überprüfung konnten 12 konservative und 12 chirurgische Studien in die Analyse eingeschlossen werden, 501 chirurgische und 1637 konservativ behandelte Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Rate an histologischer Resolution der nicht-alkoholischen Steatohepatitis betrug 79% nach chirurgischer Behandlung und 29% im konservativen Patientenkollektiv. Das plug-in Model, das für unterschiedlich hohen Gewichtsverlust korrigiert hat, ergab ebenfalls einen überlegenen Effekt von Chirurgie verglichen mit

Medikation. Bei der separaten Betrachtung von Patienten mit schwerwiegender Lebererkrankung stimmten die Behandlungsraten überein. Das Spätstadium der Fibrose verbesserte sich in 63% nach einer Operation und in 23% nach Medikamententherapie, allerdings verzeichnete das chirurgische Kollektiv Fälle mit einer Verschlechterung des Fibrosestadiums trotz insgesamt reduziertem Schweregrad der Lebererkrankung. Bis auf reduzierte Glukoselevel ergab sich keine signifikante Korrelation von metabolischen Parametern und verbesserter Leberhistologie.

Die chirurgischen Ergebnisse und Ereignisse von Verschlechterung der Fibrose decken sich mit vorheriger Literatur. Eine Hypothese könnte sein, dass rasanter Gewichtsverlust durch Akkumulation von Toxinen verantwortlich für die Verschlechterung der Leberhistologie ist. Außerdem scheint der Gewichtsverlust nicht die alleinige treibende Kraft der histologischen Verbesserung zu sein. Um Daten zu generieren, inwiefern der therapeutische Effekt der Chirurgie auf Steatohepatitis vom Gewichtsverlust abhängt oder aber, wie es bei Diabetes Typ 2 beobachtet wird, darüber hinaus geht, werden Studien mit normalgewichtigen Patienten benötigt. Darüber hinaus müssen weitere Erkenntnisse gesammelt werden über die komplexe Pathogenese der nicht-alkoholischen Steatohepatitis und welche Mechanismen therapeutische Zielstelle bariatrischer Chirurgie sein können. Die hier vorliegenden Ergebnisse tragen dazu bei, konkrete Fragestellungen für die zukünftige Forschung zu formulieren. Zusammenfassend lassen sich die günstigen Effekte von bariatrischer Chirurgie auf die nicht-alkoholische Steatohepatitis nicht leugnen und ein Behandlungsvorteil gegenüber medikamentöser Optionen lässt sich abschätzen. Die Literatur weist aktuell noch große Lücken auf, daher werden randomisiert-kontrollierte Studien, die eine Operation mit einer medikamentösen Intervention vergleichen, dringend benötigt. Die Ergebnisse dieser Analyse und die Ansammlung von Daten unterstreicht die Komplexität des Krankheitsbildes und führt zu der Annahme, dass die Zukunft der Therapie nicht unbedingt in einer generalisierten sondern individualisiert und gezielten Behandlung liegt.