

Evidenz für die Nutzung verschiedener Bolus-Typen bei der CSII-Therapie

Lutz Heinemann

Profil Institut für Stoffwechselforschung, Neuss

**(Präsentation basiert auf Review in
Journal of Diabetes Science and Technology)**

Was ist das Ziel? (1)



- ◆ **Physiologische Antwort bei einer Mahlzeit: rascher Anstieg der endogenen Insulinsekretion**
- ◆ **Suppressiert Hepatische Glukoseproduktion und steigert Glukosespeicherung**
- ◆ **Ziel der SC Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes ist es die postprandialen Blutzucker-Anstiege zu begrenzen durch optimale Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs**

Was ist das Ziel? (2)



- ◆ **Diverse Faktoren haben einen Einfluss auf die postprandialen Blutzuckeranstiege**
- ◆ **SC Insulintherapie mit Injektion liefert keinen gut reproduzierbaren und feinadjustierten PD-Effekt je nach Mahlzeit – dieser ist in vielen Fällen nicht Optimal**
- ◆ **CSII eröffnet dagegen die einzigartige Möglichkeit die Insulinwirkung je nach Mahlzeitzusammensetzung zu verändern, d.h. den akuten Bedürfnissen anzupassen (Müsli vs. Fast-food mit anderen Bolustypen abzudecken)**

Verschiedene Bolustypen



-Single short bolus



-Two Boli: 50% Bolus immediately, 50% Bolus XX min later



-Delayed bolus over y hours



-Combination bolus (70% immediately, 30% as delayed bolus over y hours)



Konfusion durch verschiedene Begriffe für die gleiche Bolustypen



- ◆ Hersteller von Insulinpumpen verwenden verschiedene Namen für Bolustypen:
 - Single/quick/easy bolus
 - two boli/split bolus
 - Delayed/Extended (Roche Diagnostics) / Square wave (Medtronic)
 - Combination/Multi wave (RD) / Dual wave (Medtronic)
- ◆ SC-Injektion ermöglicht die ersten beiden Typen auch, nicht Pumpenspezifisch

Verwenden Patienten diese Bolustypen in der Praxis?



- **Kleine Studie in Europe zeigt: <50% der Patienten verwenden z.B. einen Extended Bolus (Jankovec Z et al. 1st ATTD Congress, A112. 2008)**
- **Aber Bedarf für z.B. Combination bolus bei**
 - **Mahlzeiten mit langer Dauer (Geschäftessen, feierliche Anlässe)**
 - **Mahlzeiten mit langsamer Kohlenhydratabsorption im Darm (Müsli) / hohem Fettanteil**
 - **Patienten mit verzögerter Magenentleerung**

Evidenz für Vorteile verschiedener Bolustypen?



- ◆ **Logik soweit klar, aber EBM?**
- ◆ **Suche und Durchsicht der publizierten Studien**
- ◆ **Erstaunlich wenige Zitate!
(mit noch erstaunlicher schlechten wissenschaftlichen Qualität...)**

Literatur-Suche (PubMed)



- ◆ **4 Publikationen + 2 Abstrakts zu experimentellen Studien und 1 „klinische“ Studie**
- ◆ **Chase HP Diabet Med 19:317-321, 2002**
- ◆ **Lee SW Diab Nutr Metab 17:211-216, 2004**
- ◆ **Jones SM DTT 7:233-240, 2005**
- ◆ **O'Connell MA Diabetes Care 31:1491-1495, 2008**
- ◆ **Scaramuzza AE Diabetologia 51 (suppl 1):S381, 2008**
- ◆ **Lindholm-Olinder, A Pediatr Diabetes 7 (suppl 5):P57, 2006**
- ◆ **Pankowska E et al. Pediatr Diabetes 10:298-303, 2009**

Chase HP et al.: Methoden



- ◆ **Erste, viel zitierte Studie zum Thema**
- ◆ **9 junge (14-28 Jahre) Patienten mit Type 1**
- ◆ **4 verschiedene Bolustypen wurden untersucht (mittlere Insulindosis 9,6 U)**
- ◆ **Boli wurde 10 min vor Mahlzeit gestartet**
- ◆ **Insulin Lispro-Dosis war individualisiert, aber konstant für Patient**
- ◆ **Mahlzeit: Pizza, Tiramisu und Cola (11% Protein, 53% KH, 36% Fett; 820 kcal)**
- ◆ **Nüchtern-BZ: Bereich 3,2-11,1 mmol/l**
- ◆ **BZ-Messungen mit Nicht-Laborsystem (HemoCue) in 30 min Intervallen**

Chase HP et al.: Ergebnisse

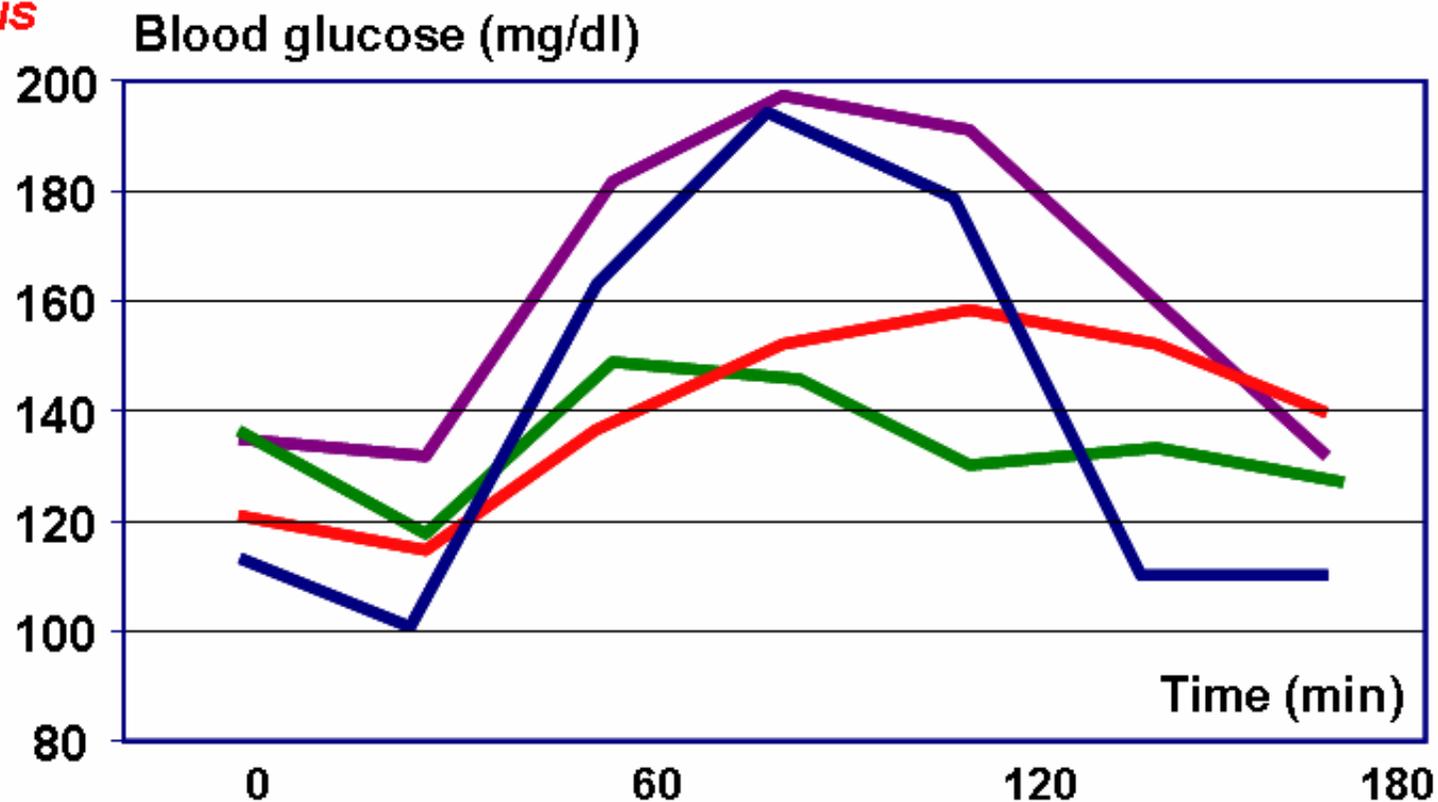


*Single short
bolus*

Two boli

Delayed bolus

Combination bolus

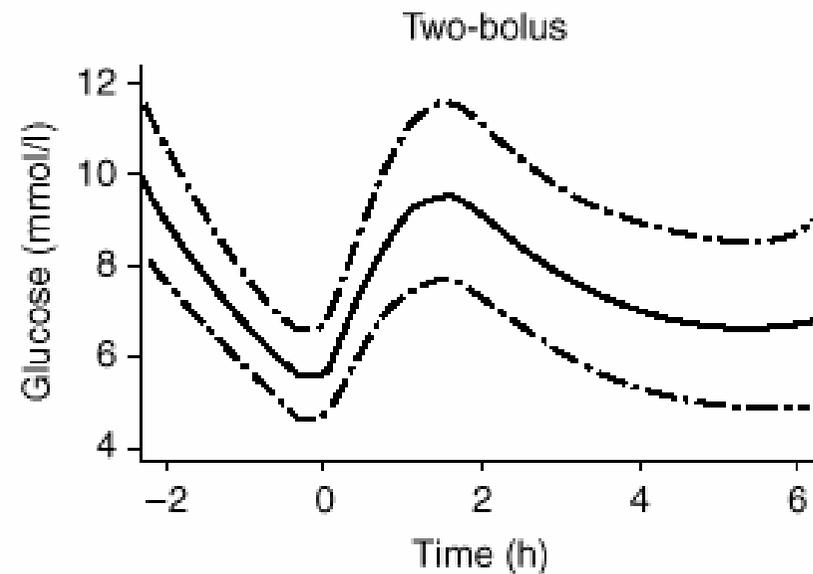
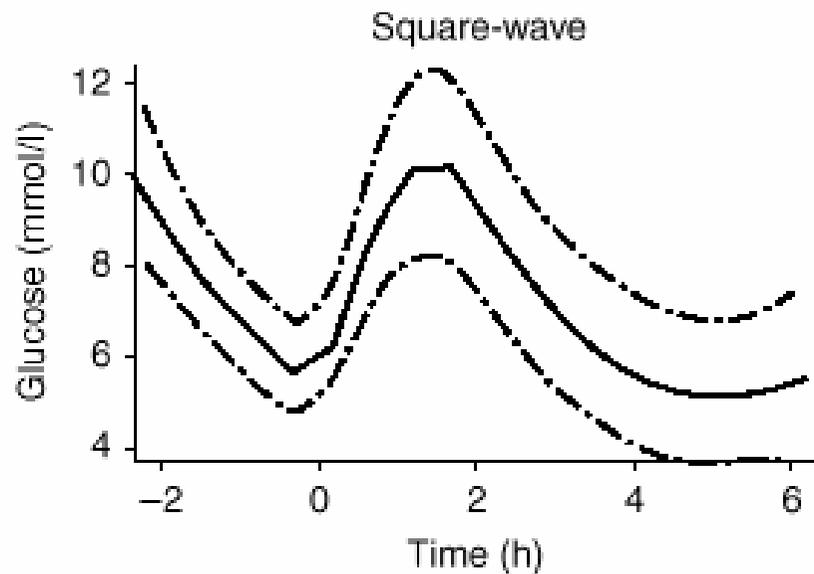
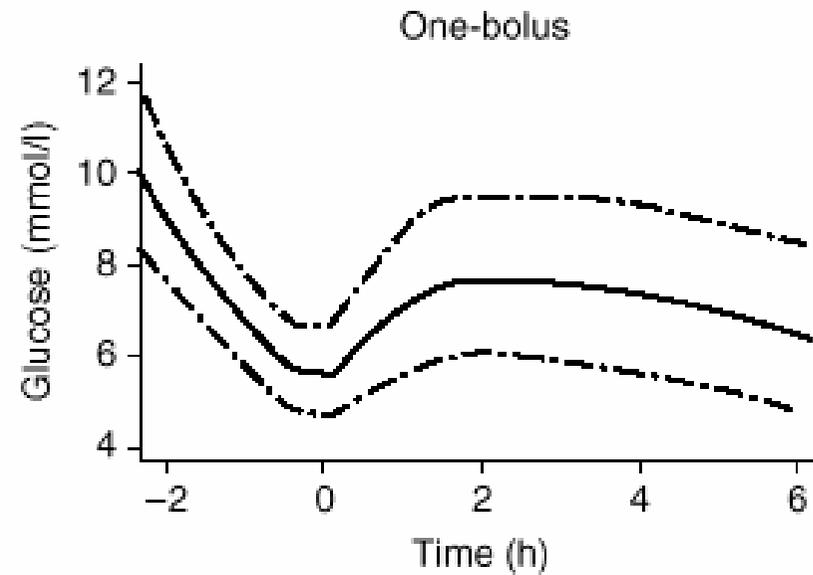
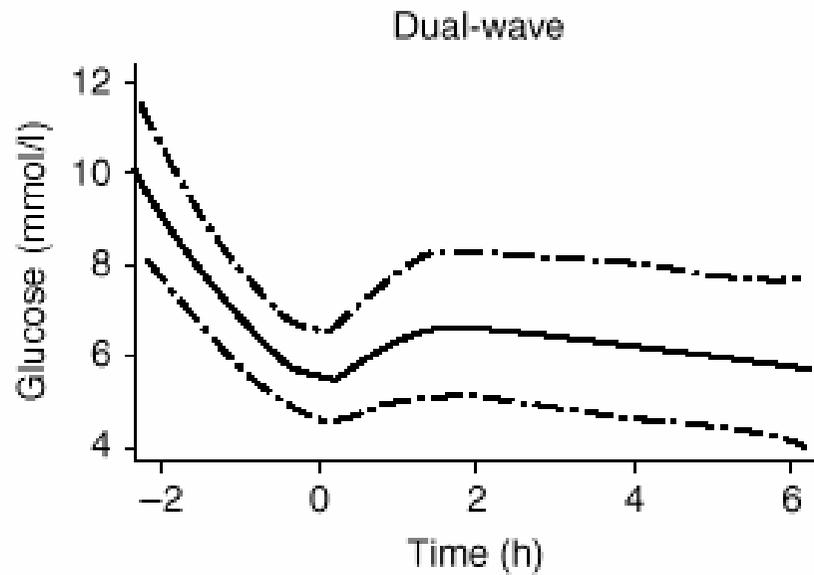


Chase HP et al.: Ergebnisse



- **PP-BZ war nach 90 min am niedrigsten mit Combination-Bolus (70%/30% Verhältnis über 2 h)**
- **BZ war tendenziell (!) höher in der Reihenfolge: single bolus, two boli und delayed-Bolus**
- **Keine signifikanten Unterschiede!**
- **Inzidenz von Hypoglykämien (BZ <2,8 mmol/l) war vergleichbar mit allen 4 Bolus-typen**

Chase HP et al.: hohe BZ-Werte in der Vorlaufphase



Chase HP et al.: Kommentare



- ◆ **Hohe präprandiale BZ-Ausgangswerte (10 mmol/l)**
- ◆ **Hohe Variabilität bei präprandialer BZ-Werten an verschiedenen Studientagen (keine Statistik dazu)**
- ◆ **Seltene BZ-Messungen**
- ◆ **Keine Angaben zu prä- und postprandialer Insulinämie!**
- ◆ **Empfehlungen gültig für Mahlzeiten die viel Fett und KH enthalten**
- ◆ **Starten Patienten im Alltag ihren Bolus 10 min vor der Mahlzeit?**

Lee SW et al.: Methoden (1)



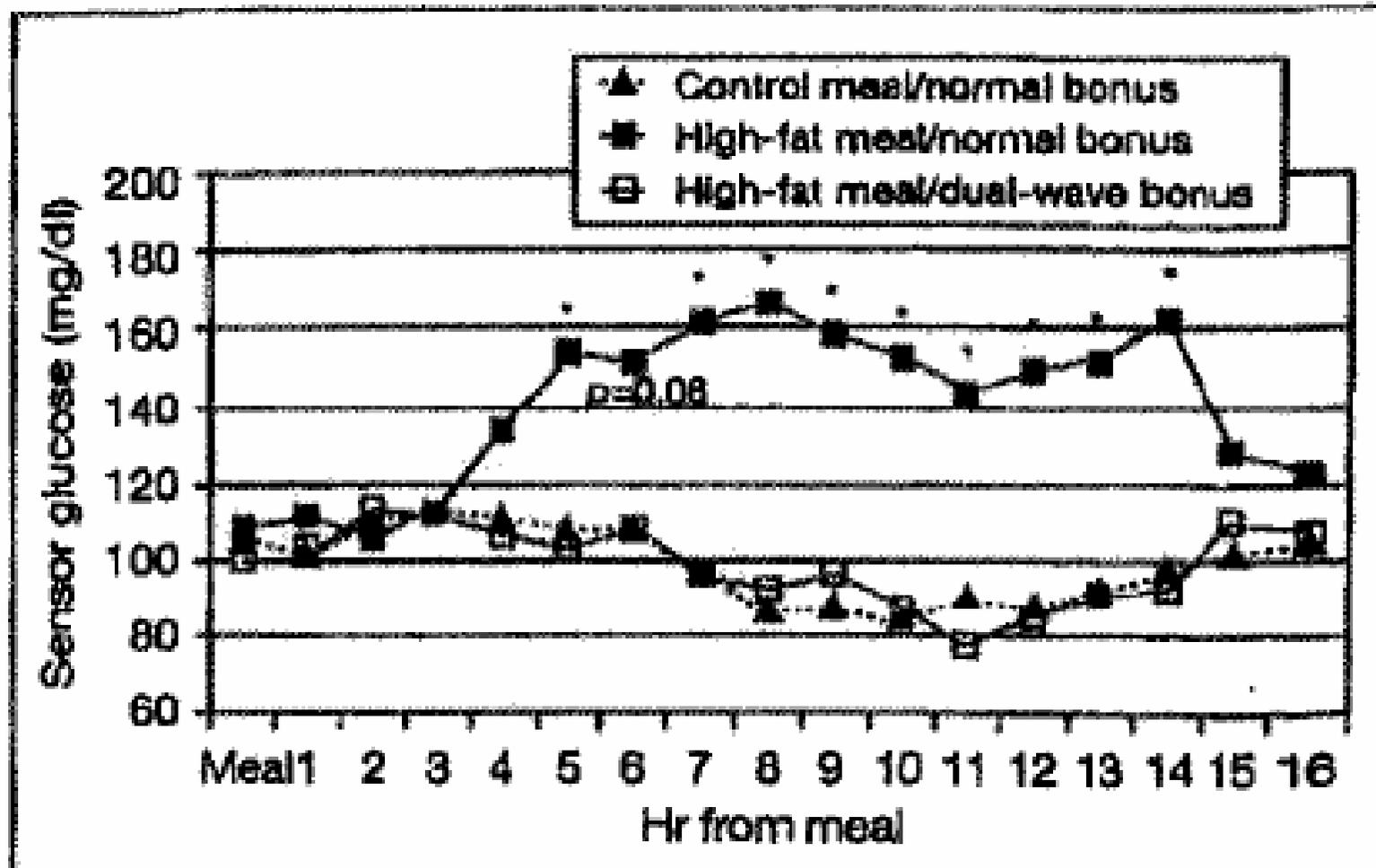
- ◆ **10 Patienten mit Typ 1 (48 (13) Jahre, Diabetesdauer 18 (12) Jahre) und CSII (heterogene Patientengruppe)**
- ◆ **3 Kombinationen von Mahlzeiten (Abends) + Bolustypen (nicht-randomisierte Studie):**
 - **Kontroll-Mahlzeit mit normalem Bolus**
 - **Mahlzeit mit viel Fett und normalem Bolus**
 - **Mahlzeit mit viel Fett und dual-wave-Bolus**
- ◆ **Kontroll-Mahlzeit: 2 Bohnen-Burritos (14% Protein, 62% KH, 24% Fett)**
- ◆ **Mahlzeit mit viel Fett: 1/3 einer mittleren Käse-Pizza (20% Protein, 26% KH, 54% Fett)**

Lee SW et al.: Methoden (2)

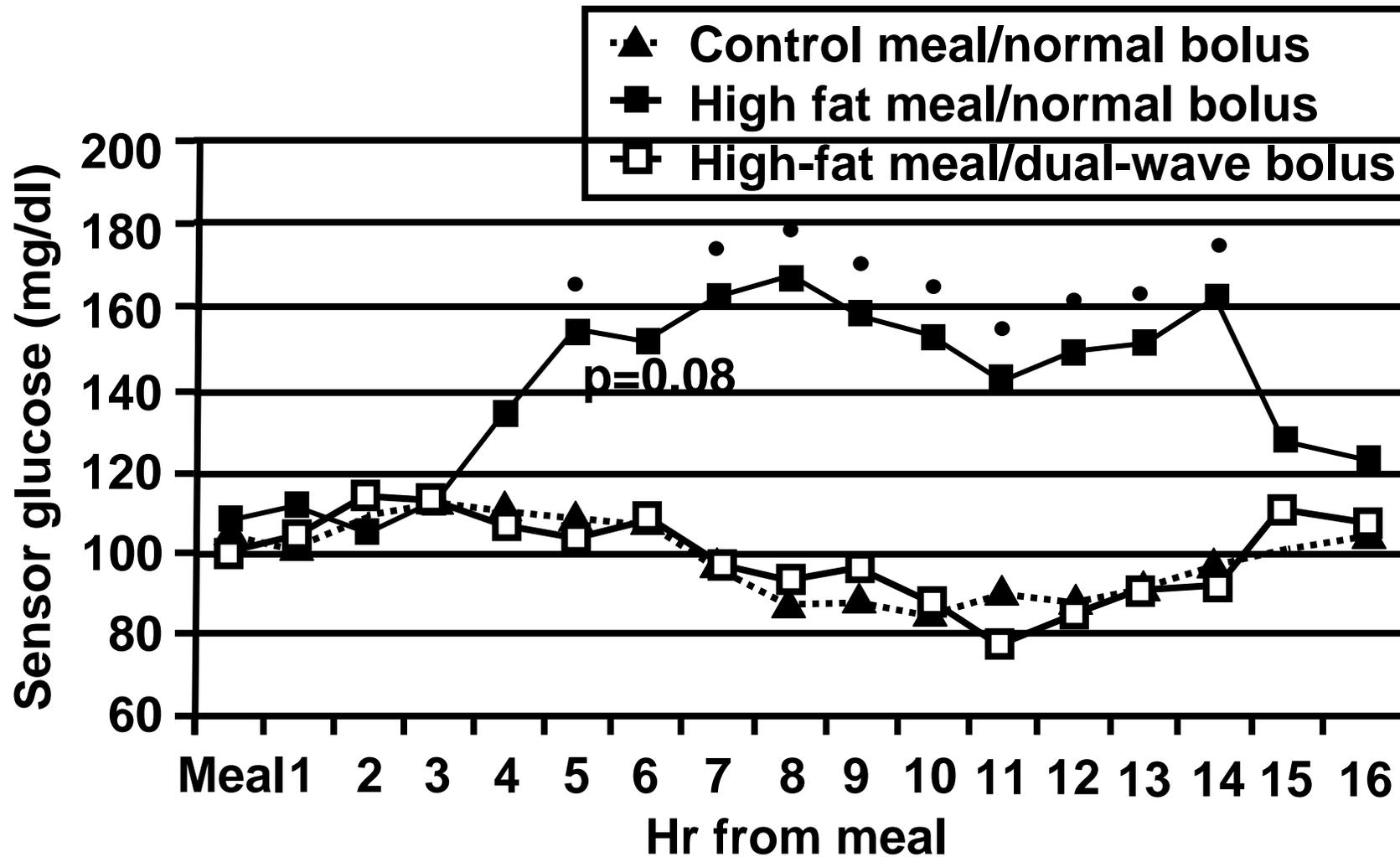


- ◆ **Individualisierte Insulindosierungen von Normalinsulin, aber diese waren an den drei Studientagen unterschiedlich: 8,1 IU, 9,2 IU und 8,7 IU (Mittelwerte, SD betrug >3 U; NS)**
- ◆ **Mit Dual-wave-Bolus (70%/30% Verhältnis, über 5 h) betrug die gesamte Insulindosis (inklusive Basalrate) 13,4 IU**
- ◆ **PP-BZ-Profile wurde mit CGMS registriert**

Lee SW et al.: Ergebnisse (1)



Lee SW et al.: Ergebnisse (2)



Lee SW et al.: Kommentare



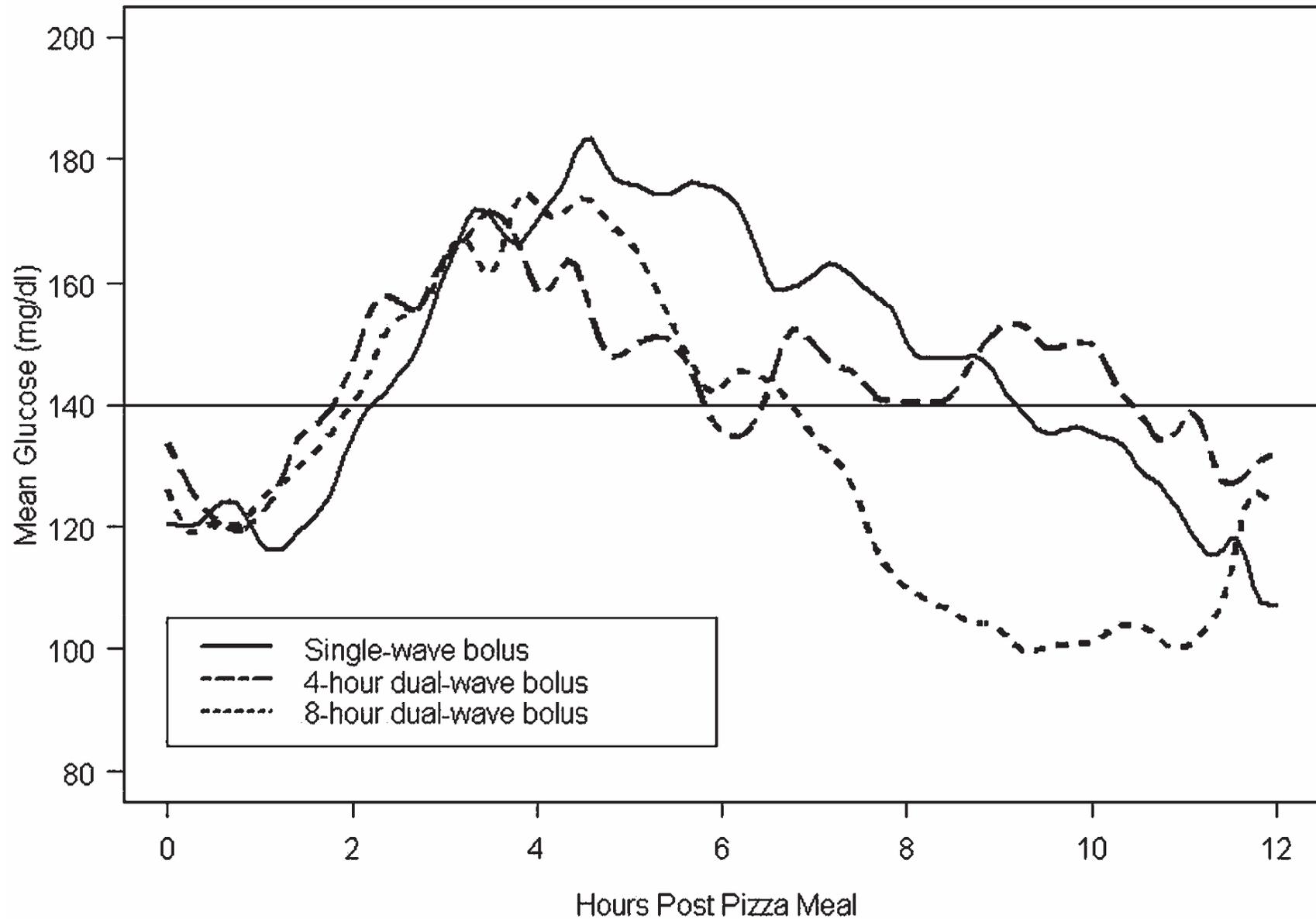
- ◆ **Mittlere PP-BZ-Werte waren vergleichbar**
- ◆ **Hohe SD-Werte >20 mg/dl deuten aber auf massive individuelle Unterschiede hin!**
- ◆ **Anstieg in PP-BZ nur bei Mahlzeit mit viel Fett und normalem Bolus, BZ blieb konstant an den beiden anderen Studientagen**
- ◆ **Differenz zwischen den Profilen bei einem Unterschied in der Insulindosis von 4,7 IU bei dem square-wave-Bolus?**
- ◆ **Keine Angaben zu Hypoglykämien oder prä- und postprandiale Insulinämie**
- ◆ **Kleine Studie! Zu hohe Insulindosen?
Typische Mahlzeiten?**

Jones SM et al: Methoden



- ◆ 24 Patienten mit Type 1 (Alter 40 ± 10 Jahre; Diabetesdauer 21 ± 10 Jahre) auf CSII
- ◆ 3 konsekutive Abende mit Käsepizza von Pizza Hut mit Wasser
- ◆ Patienten wählten Größe der Mahlzeit individuell (2-3 Stücke)
- ◆ 1 Stück Pizza enthielt: 14 g Fett, 30 g KH, 2 g Fasern, 2 g Zucker, 15 g Protein
- ◆ Tag 1 Standard-Bolus direkt vor Mahlzeit
- ◆ Tag 2 dual-wave-Bolus (50%/50% über 4 h)
- ◆ Tag 3 dual-wave-Bolus über 8 h
- ◆ 6 Parameter zur Beschreibung des PP-BZ_{profil} Verlaufes gemessen mit CGMS

Jones SM et al: Ergebnisse



Jones SM et al.: Kommentare



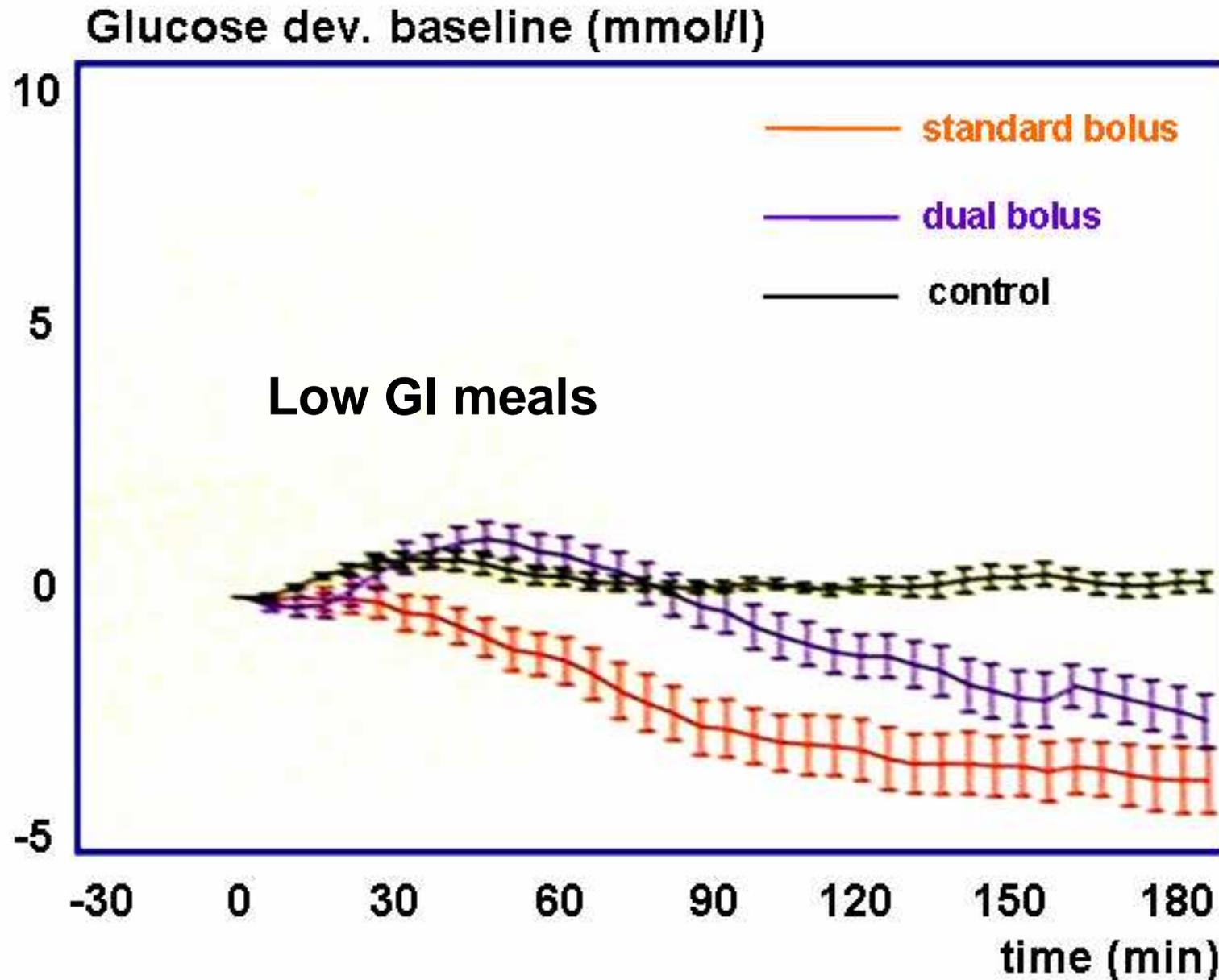
- ◆ **Keine Angaben zu prä-PP-BZ, Insulinämie oder Hypoglykämien**
- ◆ **Steiler BZ-Verlauf bei $t=0$ min deutet auf erhöhte prä-PP-BZ-Werte hin**
- ◆ **Verzögerter BZ-Anstieg („Pizza ist ein komplexes Nahrungsmittel“)**
- ◆ **BZ-Profile unterscheiden sich erst nach diversen Stunden (4-12 h)**
- ◆ **Empfehlung: dual-wave-Bolus (50%/50% ratio, über 8 h; mit 8 h besser als 4 h);**
- ◆ **Aber: ist ein solcher „Bolus“ nicht mehr eine erhöhte Basalrate über ein Drittel des Tages hinweg?**

O'Connell MA et al.: Methoden

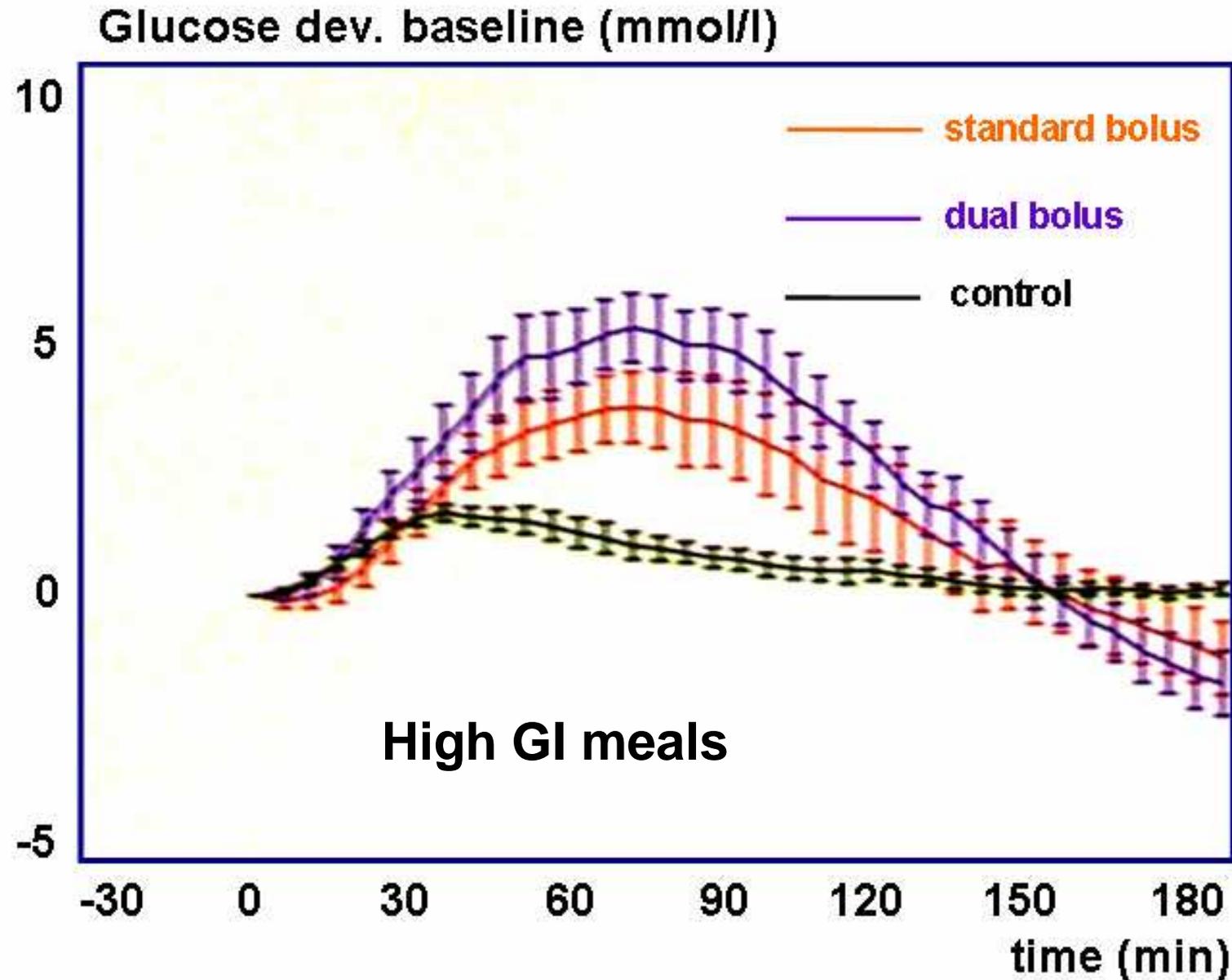


- ◆ **2 Bolustypen: Standard-Bolus vs. dual-wave-Bolus (50%/50% über 2 h)**
- ◆ **Mahlzeiten mit niedrigen und hohen GI mit vergleichbarem Gehalt an Bestandteilen, Energie, Fasergehalt; aber GI 34 vs. 76**
- ◆ **CGMS für PP-BZ-Profile (nur 3 h!)**
- ◆ **20 Kinder/Jugendliche mit Typ 1 (Alter 12 (9-17) Jahre, Diabetesdauer 5 (2-9) Jahre) CSII**
- ◆ **10 Gesunde als Kontrollgruppe**
- ◆ **Standardisiertes Frühstück um 8 Uhr, Testmahlzeit zu Mittag**
- ◆ **Bolusgabe von Insulin Aspart direkt bei Mahlzeit**

O'Connell MA et al.: Ergebnisse (1)



O'Connell MA et al.: Ergebnisse (2)



O'Connell MA et al.: Ergebnisse (3)



- ◆ **Dual-wave-Bolus vor Mahlzeiten mit niedrigem GI reduzierte die Fläche unter PP-BZ-Profilen (AUC) um bis zu 47% ($p = 0,004$)**
- ◆ **Korrektur für die mit „behandelter“ Hypoglykämie (11 mit niedrigem GI und 2 mit hohem GI und Standard-Bolus)**
- ◆ **Bolustyp hatte keinen Effekt auf PP-AUC nach Mahlzeit mit hohem GI**
- ◆ **Regressions-Analyse zeigte: präprandiale BZ-Werte haben keinen Effekt auf die PP-BZ-Profile**

O'Connell MA et al.: Kommentare



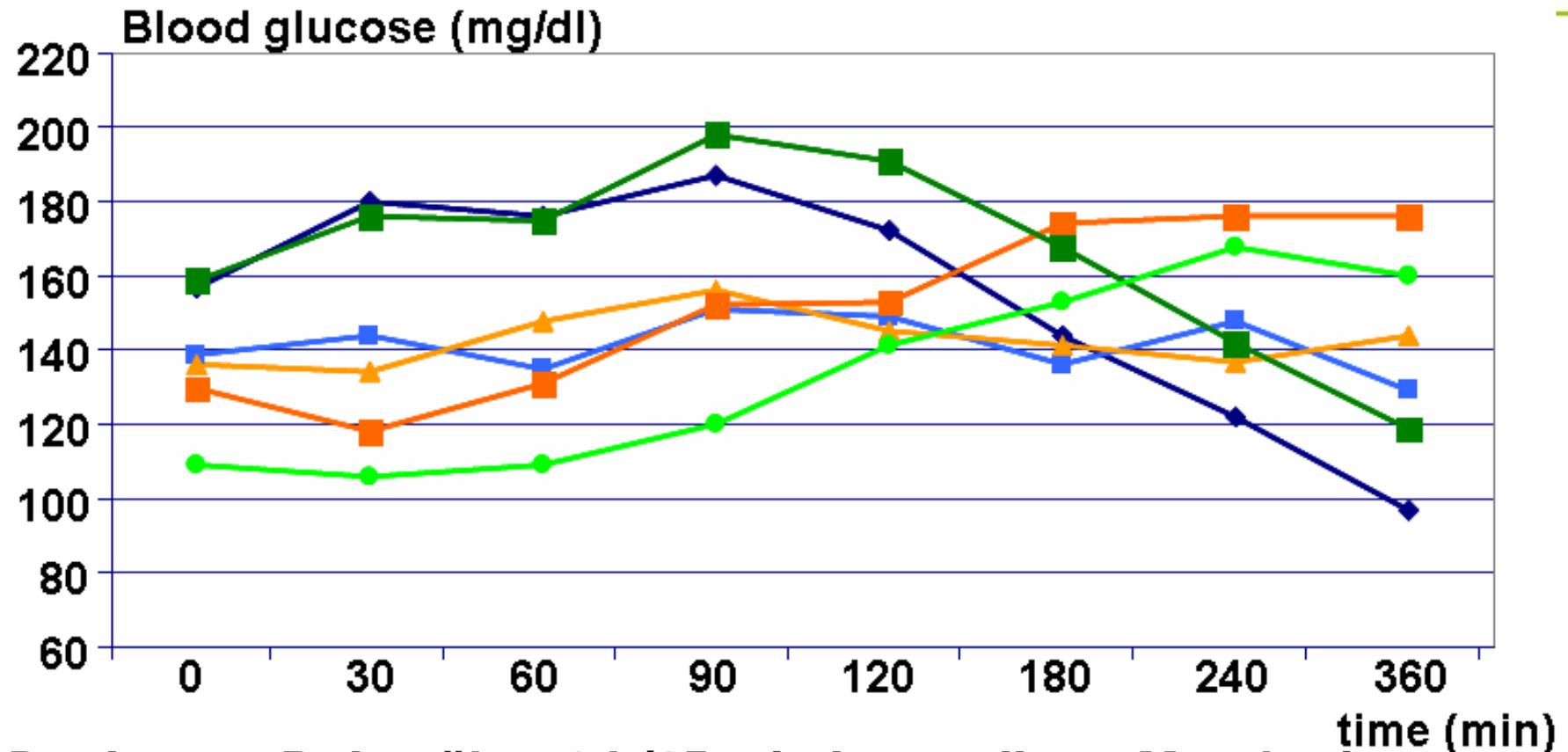
- ◆ **Große Unterschiede bei prä-PP-BZ-Werten?**
- ◆ **Nur relative Veränderungen werden gezeigt, keine absoluten!**
- ◆ **Keine Angaben zu prä- und postprandialer Insulinämie oder der verwendeten Insulindosis**
- ◆ **Insulindosis bei Mahlzeit mit niedrigem GI war zu hoch und zu niedrige bei der mit hohem GI?**
- ◆ **Basis für die Empfehlung einen dual-wave-Bolus bei Mahlzeiten mit niedrigem GI nicht nachvollziehbar**

Scaramuzza AE et al.: Methoden



- ◆ **26 Kinder/Jugendliche mit Typ 1 auf CSII (Alter 15 (Bereich 4-22) Jahre; Diabetesdauer 8 (1-19) Jahre)**
- ◆ **Verschiedene Pizzas mit identischem KH-Gehalt an verschiedenen Tagen:**
- ◆ **Pizza Margherita: dual-wave bolus (30%/70% über 6 h), 15 min oder 0 min vorher**
- ◆ **Pizza Margherita: Standard-Bolus), 15 min oder 0 min vorher**
- ◆ **Pizza Vegetable: dual-wave-Bolus (30%/70% über 6 h), 15 min oder 0 min vorher**
- ◆ **BZ wurde alle 30 min gemessen, Aspart als Mahlzeiteninsulin**

Scaramuzza AE et al.: Ergebnisse



Dual-wave-Bolus über 6 h/15 min Intervall vor Margherita (Dunkelblau) oder ohne Intervall (Hellblau)

Dual-wave-Bolus über 6 h/15 min Intervall vor Vegetable (Dunkelgrün) oder ohne Intervall (Hellgrün)

Standard-Bolus mit 15 min Intervall und Margherita (Hellbraun) oder ohne Intervall (hellrot)

Scaramuzza AE et al.: Kommentare



- ◆ **Junge Patienten (endogenes Insulin?)**
- ◆ **Präprandialer BZ war massiv unterschiedlich an den Studientagen, Vergleichbarkeit?**
- ◆ **Güte der PP-BZ-Messung mit CGMS**
- ◆ **Dual-wave-Bolus mit kürzerem Bolus?**

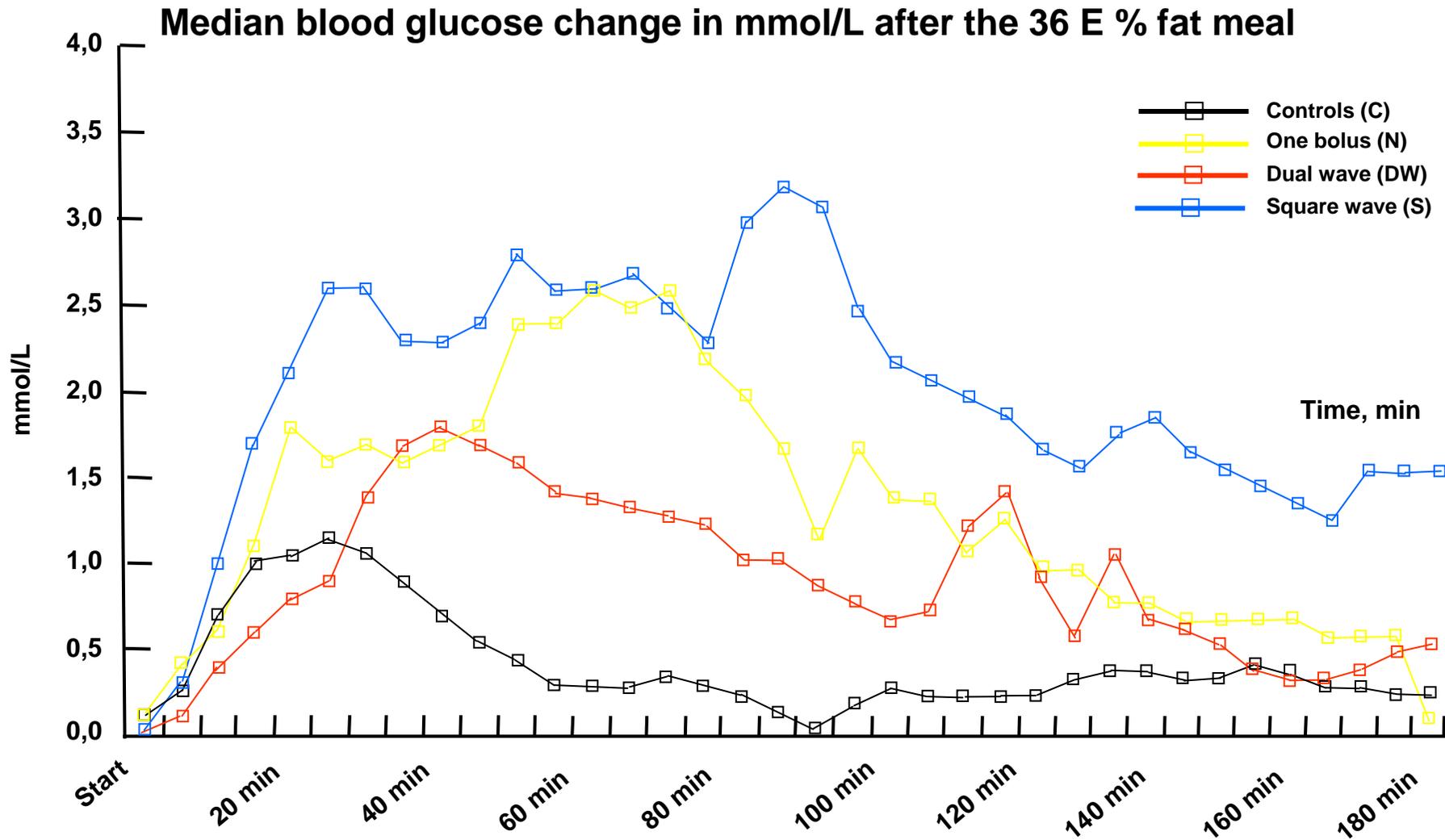
Lindholm-Olinder, A et al.:

Methoden



- ◆ 13 junge Mädchen (13-19 Jahre)
- ◆ Testmahlzeit mit 36% Fettanteil wurde an den 3 Studientagen gegeben und mit einer Kontrollgruppe verglichen
- ◆ An einem Studientag Applikation eines Single-Bolus (N) vor der Mahlzeit
- ◆ Am zweiten Studientag wurde ein Extended-Bolus (S) um $t=0$ min gestartet (für 1 h)
- ◆ Am dritten Studientag wurde ein multi-wave-Bolus (DW; 60%/40%) um $t=0$ min (für 1 h)
- ◆ Anstieg in Glykämie was am niedrigsten mit dem dual-wave-Bolus
- ◆ Keine Details zur Studiendurchführung

Lindholm-Olinder, A et al.: Ergebnisse



Pankowska E et al.: Methoden



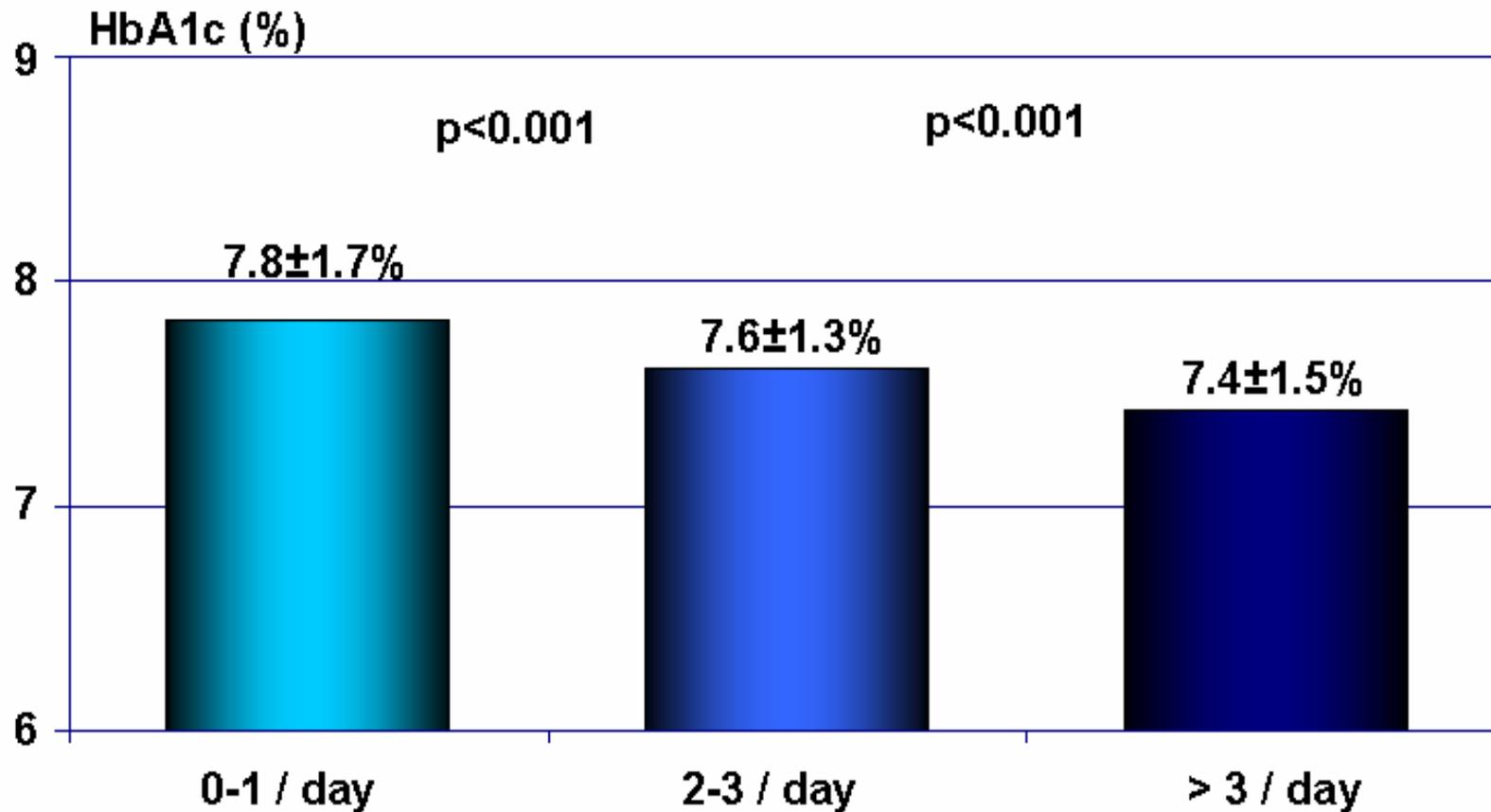
- ◆ **Nur eine „cross-sectional“-Klinische Studie**
- ◆ **Keine richtige Studie sondern eine unkontrollierte Evaluierung von Daten, die in der Ambulanz bei der Routinebehandlung gesammelt wurden!**
- ◆ **Einfluss von dual wave (D-W)- oder square wave (S-W)-Bolus auf die metabolische Kontrolle**
- ◆ **Patienten wurden entsprechend dem „Warsaw School Program“ in CSII geschult. Dabei Verwendung von unterschiedlichen Bolustypen je nach Mahlzeitenzusammensetzung**

Pankowska E et al.: Ergebnisse



- ◆ 499 Datensätze von Patienten (246 Mädchen/ 253 Jungen; Alter 11 ± 4 Jahre; Diabetesdauer 4 ± 3 Jahre; HbA1c $7,4 \pm 1,5\%$, Gesamtinsulinbedarf $0,74 \pm 0,2$ IU; Anteil an Basalinsulin daran $32 \pm 14\%$)
- ◆ Eine Insulinpumpe (Medtronic 508 oder Paradigm 712, 722 Pumpen mit Insulin Aspart oder Lispro)
- ◆ Daten aus Insulinpumpen analysiert hinsichtlich Anzahl von D-W/S-W-Boli (2 W)
- ◆ Anzahl von D-W/S-W-Boli $16,6 \pm 0,8$ (Bereich 0-95) (oder 1,2 solcher Boli pro Tag), 18,8% der Patienten kein D-W/S-W-Bolus

Pankowska E et al.: Ergebnisse



**HbA1c in Beziehung zu der Anzahl von extended/
dual-wave-Boli**

Pankowska E et al.:

Ergebnisse/Kommentare



- ◆ **Niedrigster HbA1c in der Gruppe mit 2 und/oder mehr D-W/S-W-Boli pro Tag ($p=0,001$) verglichen mit denen mit 1 D-W/S-W-Bolus/Tag**
- ◆ **Patienten mit HbA1c $<7,5\%$ verwendeten mehr D-W/S-W-Boli, 19,6 (95% CI: 17,4-21,7) vs. 12,4 (10,2-14,6) ($p<0,001$)**
- ◆ **Patienten, die mindestens einen D-W/S-W-Bolus pro Tag verwendeten erreichen einen guten HbA1c**
- ◆ **Datensammlung in täglicher Betreuung, keine klinische Studien, sehr niedrige Evidenzklasse!**

Zusammenfassung



- ◆ **Verschiedene Bolustypen ermöglichen bessere Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs**
- ◆ **Sinniger Ansatz in Anbetracht der Unterschiedlichkeit von Mahlzeiten**
- ◆ **Evidenz für die Verwendung verschiedener Bolustypen durch gute Studien ist allerdings ausgesprochen niedrig!**
- ◆ **Alle Studien weisen massive Schwächen auf: wenige junge Patienten, präprandiale Glykämie, nichts zu Insulinämie, etc.**

Schlussfolgerungen



- ◆ **Durchführung von guten Mahlzeitenstudien ist eine komplexe Aufgabe!**
- ◆ **Viele Faktoren müssen berücksichtigt werden um zu aussagekräftigen Daten zu kommen**
- ◆ **Bedarf an solchen Studien mit unterschiedlichen Bolustypen, so keine sicheren Aussagen möglich**
- ◆ **„Real-world“-Studien mit Verwendung von CGMS sollten zusätzliche Angaben zum Nutzen in der Praxis liefern (wenn es einen gibt...)**