DASYS
Dansk Sygepleje Selskab

Klinisk retningslinje

Injektion af insulin til voksne med diabetes

Fagligt Selskab for sygeplejersker der arbejder med Diabetes

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 1.0

Fagligt godkendt
16.12.2024 (Fagligt Selskab for Diabetes sygeplejersker)

Administrativt godkendt
08.10.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
16.12.2028

Indeksering
FS Diabetes, injektion Insulin, lipodystrofi, absorption insulin

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Læsevejledning 7

Anbefalingen 7
Grundlag for anbefalingen 8

3. Anbefalinger (centrale budskaber) 9

Anbefalinger PICO 1 9
Anbefalinger PICO 2 10

4. Introduktion 11

Formål 11
Klinisk problemstilling 11
Forekomst 13
Kvalitetsproblem 13
Patientgruppe 14
Målgruppe for brug af retningslinjen 14
Definitioner 14

5. Evidensgrundlag 18

Sammenfatning af PICO 1 18
Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske region? 18
Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutant i en bestemt region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning? 20
Hvilken penkanylelængde bør anvendes til at injicere insulin subkutant? 22
Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion for at forebygge lipodystrofi? 23
Bør insulindosis deles i flere injektioner? 25
Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold? 26
Patientperspektiv 27
Sundhedsprofessionelles perspektiv 28
Sammenfatning af evidens PICO 1 28
Sammenfatning af PICO 2 32
Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion? 33
Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospitaler, i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem? 34
Patientperspektiv og sundhedsprofessionelles perspektiv 36
Sammenfatning af evidens PICO 2 36

6. Referencer 39

7. Metode 44

Litteratursøgning 44
Beskrivelse af anvendt metode for denne kliniske retningslinje 57
Formulering af anbefalinger 57
Interessentinvolvering 58
Høring 58
Godkendelse 59

Behov for yderligere forskning 59
Forfattere og habilitet 59
Plan for opdatering 61
Version af retningslinjeskabelon 61

8. Monitorering 62

9. Implementering 63

10. Bilag 64

Bilag 1 - Sammenfatning af resultater fra spørgeskemaundersøgelser, der belyser patientperspektivet 64
Bilag 2 - De kliniske spørgsmål (fokuserede spørgsmål) 65
Bilag 3 – Illustration korrekt løftet hudfold 68
Bilag 4 – Ekstraktion af data og kvalitetsvurdering af inkluderede studier 69
Bilag 5 - Fondsstøtte 121

11. Om denne kliniske retningslinje 122

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor.

Tabel 1 - Nyt siden version fra 2016

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		Anbefaling i relation til de enkelte PICO spørgsmål: Denne kliniske retningslinje er udarbejdet på grundlag af eksisterende anbefalinger fra 2016 udgivet af Mayo Foundation for Medical Education and Research" New Insulin Delivery Recommendations" (3) og tilpasset danske forhold samt øvrigt identificeret litteratur. Anbefaling i relation til besvarelse af PICO spørgsmål gennemgås og er opdelt i følgende: • Graden af anbefalingen • Rationale for anbefaling • Gavnlige og skadelige virkninger • Kvaliteten af evidensen • Sammenfatning af evidens Nyt fokuseret spørgsmål: PICO 2 Forebyggelse af infektion: Hvilken evidens findes for at forebygge infektion ved indstiksstedet ved subkutan insulin injektion hos voksne med diabetes? ↑Svag anbefaling: Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion? Overvej at anbefale skift af penkanyle ved hver insulininjektion for at forebygge og undgå infektion. Bør der foretages huddesinfektion forud for subkutan injektion af insulin i borgerens eget hjem eller bosted? Konsensusanbefaling: Det er god praksis at overveje, at der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin, når det foregår på hospitaler da det sandsynligvis reducerer risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhuden. Det er ligeledes god praksis at foretage huddesinfektion forud for injektion af insulin i borgeres eget hjem eller på bosteder og plejehjem da det sandsynligvis reducerer risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhuden, selv om de infektionsfremkaldende mikroorganismer ofte stammer fra borgerens normalflora og derfor udgør en mindre risiko. Hvis personen med diabetes selv injicerer insulin, er anbefalingen, at det ikke er god praksis rutinemæssigt at desinficere før injektion

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
		PICO: Patientperspektivet undersøges mht. skift af penkanyle, længde på penkanyle, huddesinfektion, deling af insulindosis og løftet hudfold. Sundhedsprofessionelles perspektiv mht. til skift af penkanyle, længde på penkanyle, huddesinfektion, deling af insulindosis og løftet hudfold undersøges.
3. Introduktion		
	Målgruppe for brug af retningslinjen	I denne kliniske retningslinje er målgruppen bredere defineret, idet den henvender sig til sundhedsprofessionelle i primær- og sekundær sektor, som varetager pleje og behandling af voksne med diabetes eller vejleder i subkutan injektion af insulin til voksne med diabetes, pårørende eller kollegaer. Derudover nævnes alle ansatte, der i deres arbejde har kontakt til personer med diabetes med behov for hjælp til injektion af insulin eller vejledning heri. Dette gælder uanset profession. Desuden nævnes patienter, pårørende og andre, der ønsker information om subkutan injektion af insulin til voksne kan søge viden i retningslinjen.
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Foretaget ny litteratursøgning, fra 2013 - august 2023. Evidensen er gennemgået, og der er udarbejdet nye anbefalinger, tilpasset danske forhold
6. Metode		
	Forfattere og habilitet	Nye forfattere, CFKR og Videncenter for diabetes Steno Diabetes Center Copenhagen har medvirket i opdateringen af denne kliniske retningslinje.
9. Bilag		Alle bilag er opdaterede eller nye

2. Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

Anbefalingen

Stærk anbefaling for
Der gives en stærk anbefaling for, når der foreligger evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil acceptere den anbefalede intervention.

Stærk anbefaling imod
Der gives en stærk anbefaling imod, når der foreligger evidens af høj kvalitet, som viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs.

Svag/betinget anbefaling for
Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen samtidig med, at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når der er evidens for, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod
Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem disse er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når der er evidens for, at patientens præferencer varierer.

God praksis
God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og anbefalingen derfor bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaserede er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information.

Grundlag for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens.

Kvaliteten af evidens

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt er tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt er sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt er væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt er sandsynligvis væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af, hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information om behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingens styrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: http://www.gradeworkinggroup.org.

Desuden henvises til Sundhedsstyrelsens Metodehåndbog, der er en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af Nationale Kliniske Retningslinjer, som også følges ved udarbejdelse af Kliniske Retningslinjer.

3. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er vurderet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment), Development and Evaluation). Stærke anbefalinger udtrykker høj tillid til, at de ønskede effekter ved en intervention opvejer de uønskede effekter (eller omvendt). Svage/betingede anbefalinger udtrykker, at balancen mellem ønskede og uønskede effekter er mindre sikker eller kan variere afhængigt af patientens værdier og præferencer. Evidensens kvalitet er vurderet som høj, moderat, lav eller meget lav.

Anbefalinger PICO 1

1. **Konsensusanbefaling. Det er god praksis at overveje at undgå injektion af insulin i områder med lipodystrofi. Det er ligeledes god praksis at overveje at foretage systematisk rotation mellem injektioner inden for samme anatomiske region, da det med en vis sandsynlighed kan nedbringe risikoen for lipodystrofi og dermed sikre tilsigtet absorption af insulin.**

   Ved daglige rotationer mellem anatomiske regioner øges risikoen muligvis for, at der forekommer variationer i blodglukoseniveau og vanskeliggør præcisering af daglig insulindosis. Ved at foretage systematiske rotationer inden for én anatomisk region kan dette muligvis undgås.

2. ↑ **Svag anbefaling. Overvej at injicere humant insulin (hurtigtvirkende og blandingsinsulin) i abdomen.**

   Hurtigtvirkende analoger kan derimod injiceres i alle de anbefalede injektionsregioner, da absorptionshastigheden for disse insuliner har vist sig ikke at være specifik for bestemte anatomiske regioner. Ligeledes kan langtidsvirkende analoger også injiceres i hvilken som helst af injektionsregionerne.

   Hvis der er risiko for natlig hypoglykæmi og insulinen gives om aftenen, bør det overvejes, at human insulin (langtidsvirkende) og blandingsinsulin injiceres i ballen eller i femur, hvor optagelsen foregår langsommere.

   Absorptionen er hurtigst i abdomen, hvilket er årsagen til, at man bør overveje at injicere humant insulin (hurtigtvirkendte) og blandingsinsulin der. Imidlertid bør intramuskulær injektion omhyggeligt undgås, da det kan føre til alvorlig hypoglykæmi.

3. ↑ **Stærk anbefaling. Anvend en 4 mm penkanyle til at injicere insulin subkutant hos voksne patienter med diabetes.**

   En 4 mm penkanyle er tilstrækkelig lang til at trænge gennem huden og nå subkutant væv med minimal risiko for intramuskulær injektion. Derfor betragtes den som den sikreste penkanyle til voksne med diabetes uanset alder, køn, etnicitet eller BMI.

   Selvom 4 mm er den foretrukne penkanylelængde også for overvægtige patienter, kan en 5 mm penkanyle også være acceptabel. 4 mm penkanylen skal injiceres vinkelret på huden (90° i forhold til hudoverfladen).

4. ↑ **Svag anbefaling. Overvej at skifte penkanyle ved hver ny insulininjektion.**

   Det ser ud til, at genbrug af penkanyler, især høj genbrugsfrekvens, er forbundet med udviklingen af lipohypertrofi, selvom en kausal årsagssammenhæng ikke er blevet vist.

5. **↑ Svag anbefaling. Overvej at opdele større doser insulin i flere injektioner hos voksne patienter med diabetes for at reducere volumen af insulin pr. injektion.**

   Det ser ud til at deling af større doser af insulin kan reducere smerter ved injektion af insulin hos voksne personer med diabetes. Der kan ikke angives dosisstørrelse i forhold til hvornår dosis skal deles.

6. **Konsensusanbefaling: Det er god praksis, at overveje at voksne personer med BMI i normalområdet kan injicere med 4 mm penkanyle uden løftet hudfold.**

   Det er desuden god praksis at overveje at voksne med begrænset subkutant fedtlag anvender 4 mm penkanyle og injicerer vinkelret (90° i forhold til hudoverfladen) på huden i en korrekt løftet hudfold.

   Løft af hudfold kan afhænge af kanylelængde, patientens BMI og injektionsstedet.

   4 mm penkanyle med injektionsvinkel på 90° anbefales til alle voksne uanset alder, køn, etnicitet eller BMI.

   Hvis den formodede afstand mellem hudoverflade og muskel er mindre end penkanylelængden, f.eks. hos personer med BMI under 18 eller sparsomt subkutant fedtlag, er der risiko for at give en intramuskulær injektion med insulin, hvis ikke der injiceres i en korrekt løftet hudfold trods anvendelse af 4 mm penkanyle.

Anbefalinger PICO 2

7. **↑ Svag anbefaling. Overvej at skifte penkanyle ved hver insulininjektion for at forebygge og undgå infektion.**

8. **Konsensusanbefaling. Det er god praksis, at personale foretager huddesinfektion forud for injektion af insulin, når det foregår på hospitaler, i borgerens eget hjem, på bosteder eller plejehjem.**

   Huddesinfektion reducerer sandsynligvis risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhuden, selv om de infektionsfremkaldende mikroorganismer ofte stammer fra borgerens normalflora og derfor udgør en mindre risiko.

   Hvis personen med diabetes selv injicerer insulin i eget hjem, er anbefalingen, at *det ikke er god praksis* rutinemæssigt at desinficere før injektion.

   Huden hvor injektionen gives, bør være ren, og at hænderne ligeledes bør være rene. Hvis huden findes uren, er det god praksis, at der foretages desinfektion.

   Ved desinfektion bruges ethanolbaseret alkohol 70-85 v/v%.

4. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark samt at give evidensbaserede anbefalinger for injektion af insulin til voksne over 18 år med diabetes med henblik på at sikre ensartet absorption af insulin, herunder at forebygge lipodystrofi og infektion i forbindelse med injektion af insulin. Retningslinjen omhandler insulin administreret som subkutan injektion, herunder skift og længde af penkanyle, systematisk skift af injektionssteder og deling af insulindosis, løftet hudfold samt huddesinfektion forud for insulininjektion. Retningslinjen er en omfangsrig opdatering af en tidligere klinisk retningslinje fra 2015 "Injektion af insulin til voksne med diabetes" fra Center for Kliniske Retningslinjer. Retningslinjen skal jf. "Metodehåndbogen: Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer (1)", medvirke til en indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet samt medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet på grundlag af eksisterende anbefalinger fra 2016 udgivet af Mayo Foundation for Medical Education and Research "New Insulin Delivery Recommendations" (2) og tilpasset danske forhold. Anbefalingerne fra 2016 er baseret på en stor international undersøgelse af daværende praksis (3, 4) og blev undersøgt og udarbejdet af 183 diabeteseksperter fra 54 lande ved Forum for Injection Technique og Therapy: Expert Recommendations (FITTER) workshop afholdt i Rom, Italien, i 2015. Anbefalingerne fra 2016 er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE 2 instrumentet (5) af to personer fra Center for Kliniske Retningslinjer med en samlet score på 5. Bedømmelsen af de enkelte domæner blev vurderet til: Samlet bedømmelse af domæne 1 på 89 %, domæne 2 på 61 %, domæne 3 på 60 %, domæne 4 på 92 %, domæne 5 på 35 %, og domæne 6 på 92 % og fundet anvendelige. Se bilag 6.

Der er foretaget en ny litteratursøgning, fra 2013 og frem til august 2023, hvor få nye eksperimentelle studier blev identificeret og efterfølgende kritisk vurderet. En ny og mere omfattende søgestrategi er anvendt. Se bilag 1 for søgestrategi og søgning. Det har kun været muligt at foretage metaanalyser i forhold til outcomes fra disse studier på få outcomes, men studierne understøtter anbefalinger fra "New Insulin Delivery Recommendations" af Frid et al fra 2016 (2). Patienters og sundhedsprofessionelles perspektiv i forhold til injektion af insulin hos voksne personer med diabetes er ikke indeholdt i anbefalingerne fra 2016 fra Frid et al. (2). Der er derfor foretaget litteratursøgning og undersøgt perspektiver fra både patienter og sundhedsprofessionelle. Se bilag 2 for metodebeskrivelse.

Klinisk problemstilling

Insulin er et livsnødvendigt hormon, som dannes i bugspytkirtlen. Personer med type 1-diabetes danner ikke selv insulin og er derfor afhængige af at få tilført insulin for at få normaliseret glukosestofskiftet og undgå hyperglykæmi (6). Personer med type 2-diabetes kan på sigt få behov for at tage insulin, især når kroppen ikke længere er i stand til at producere eller udnytte insulinen tilstrækkeligt (7). Over 80.000 danskere med type 1- eller type 2-diabetes er i insulinbehandling (8, 9).

Litteraturen peger på, at korrekt injektionsteknik er essentiel i forhold til at opnå de glykæmiske mål i reguleringen af diabetes. Subkutan injektion af insulin medfører en stabil absorption og virkning grundet insulinens farmakokinetik og -dynamik, hvilket er med til at sikre optimal effekt af insulin. Intramuskulær injektion giver derimod en hurtigere absorption, som kan medføre ustabilt niveau af blodglukose og større risiko for hypoglykæmiske tilfælde (2, 4, 10, 11).

Tykkelsen af huden og det subkutane fedtlag har betydning for valg af kanylelængde og injektionsteknik, når der skal injiceres insulin (12). Hudens tykkelse varierer meget lidt, og er uafhængig af kropstype (10, 13). Det subkutane fedtlag varierer alt efter BMI og køn. Kvinder har i gennemsnit 5 mm tykkere subkutant fedtlag end mænd trods samme BMI (10). Ydermere ses det hos kvinder, at det subkutane fedtlag er tykkere på abdomen og balder end på femur og arme (2, 10). Korrekt injektionsteknik omfatter flere faktorer, heriblandt penkanylelængde og -diameter. Studier peger på, at penkanylelængde kan have betydning for glykæmisk kontrol (10). Mulige fordele ved at anvende kortere penkanyler (4-5 mm) belyses blandt andet af Gibney et al. (14), som undersøgte hudens tykkelse og det subkutane fedtlag hos 388 voksne med diabetes. Deltagernes BMI var mellem 19,6 og 64,5 kg/m^2. Studiet viste, at penkanyler med længden 4-5 mm ved injektion på 90° er lange nok til at kunne trænge gennem huden og ind i det subkutane fedtlag (15). Et follow-up-studie, hvor risikoen for intramuskulære injektioner på sædvanlige injektionsregioner (femur, arm, abdomen og balle) blev undersøgt, viste, at risikoen for intramuskulær injektion ved brug af 4 mm penkanyle injiceret ved 90° uden hudfold var på 1,6 % i femur og 0,1 % i abdomen (16). Det nævnes flere steder, at længden af penkanylen også kan have betydning for patienttilfredsheden ved injektioner. Jo kortere penkanyler, des mindre smerte og større patienttilfredshed. Der peges på, at en årsag til den forværrede smerteoplevelse ved anvendelse af længere penkanyler kan være, at de ofte har en større diameter (2, 10, 13, 17). Det er derfor væsentligt at undersøge, hvilken længde penkanyle der er evidens for at anvende.

Lipodystrofi er en lidelse i fedtvævet og kan overordnet klassificeres i to primære grupper; Lipohypertrofi (LH), som er kendetegnet ved en øgning i fedtceller, og lipoatrofi (LA), som er kendetegnet ved tab af fedtceller. Både LH og LA har formentlig betydning for optagelsen af insulin (18). Absorption af insulin injiceret i et område med LH kan variere i forhold til den tilsigtede virkning og virkningsvarighed for den pågældende insulintype. Dette kan føre til hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose, uventet hypoglykæmi eller øget glukosevariabilitet (2). Det ser desuden ud til, at patienter med LH har et højere dagligt insulinforbrug, og at LH er relateret til en højere HbA1c (4, 10, 17, 19). Et studie omhandlende patienter med LH viste, at patienter med LH i gennemsnit tog 15 IE insulin mere om dagen (10). Studier tyder på at, genbrug af penkanyler og manglende rotation mellem injektionssteder kan have betydning for udvikling af LH (10, 18, 19). En spørgeskemaundersøgelse foretaget blandt 400 patienter med type 1- og type 2-diabetes viste en tendens til sammenhæng mellem LH og manglende skift af injektionssted (18). Hos de patienter, der havde LH, var der 60 %, som ikke roterede mellem indstikssteder, hvorimod det hos dem uden LH var 13 %. Den højeste prævalens af LH forekom hos de patienter, der havde haft type 1-diabetes i mere end ti år, brugte human insulin og ikke roterede mellem injektionssteder (18). Tilsvarende fandt Blanco et al, at 98 % af dem, der ikke roterede mellem injektionssteder, havde LH (20). Samme undersøgelse viste en tendens til at, LH var relateret til genbrug af penkanyler. Der blev fundet en sammenhæng mellem tilstedeværelsen af LH og genbrug af penkanyler og en tendens til større frekvens af LH, jo flere gange penkanylen blev genbrugt. Risikoen steg betydeligt, når penkanylen blev genbrugt mere end fem gange. Af dem, der genbrugte penkanyler, havde 70 % LH (20). Personer med diabetes kan have svært ved selv at erkende, de har LH. Dette understøttes af et eksplorativt tværsnitsstudie fra Indien med deltagelse af 96 personer med type 2-diabetes. Deltagerne i studiet blev interviewet om bl.a. deres opfattelse af, om de havde LH, og blev efterfølgende undersøgt både visuelt og palpatorisk for LH. Studiet konkluderer, at næsten 68 % havde LH, hvoraf 77 % ikke var vidende om, at de havde tilstanden (21).

Der er i litteraturen ikke konsensus om, hvorvidt huden bør desinficeres forud for injektion af insulin. FIT UK Forum for Injection Technique UK (22) peger i deres anbefalinger på, at det normalt ikke vil være nødvendigt at desinficere huden inden injektion (22). Dog findes lokale instrukser om desinfektion (15). Den tidligere udarbejdede klinisk retningslinje for injektion af insulin til voksne med diabetes fra CFKR undersøgte ikke desinfektion, og ligeledes er der i andre gældende vejledninger heller ikke anført noget om, at der skal desinficeres inden injektion (6, 9, 12).

I de Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for desinfektion i sundhedssektoren fra Statens Serum institut er det anført, at huden desinficeres med alkohol en gang inden injektion med henblik på at reducere risikoen for indføring af bakterier i vævet. Dette er gældende for alle ansatte i sundhedssektoren, uanset om injektionen foregår på sygehus eller i borgerens eget hjem (23). Der er således behov for ensretning af anbefalinger på området.

Der har i tidligere anbefalinger manglet konsensus om, hvorvidt insulindosis bør deles og hvorfor. Det varierer også, om det er et område, der er belyst i eksisterende guidelines og anbefalinger for injektionsteknik (2, 12, 15, 24). I vejledningen om farmakologisk behandling af type 2-diabetes, som er en fælles retningslinje mellem Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES), beskrives, at det som hovedregel ikke er nødvendigt at dele dosis af analog insulin morgen og aften. Ved enkeltdoser på over 40–50 internationale enheder (IE) kan det dog overvejes at fordele på flere injektionssteder på samme tid af dagen (24). Der argumenteres i nogle studier for, at deling af dosis kan mindske ubehag for patienterne samt forbedre optagelse af insulin (12).

Forekomst

Diabetes er en hyppigt forekommende livslang sygdom, og en stadigt stigende andel af danskere lever med sygdommen. Dette skyldes, at overdødeligheden blandt mennesker med diabetes er faldet, og at der er en stigende incidens af personer med type 2-diabetes (25). Type 2-diabetes er en af de hyppigste kroniske sygdomme i Danmark (26, 27). I Danmark lever mere end 356.000 personer med diabetes. De nyeste tal fra tredje kvartal 2023 viser, at 323.094 personer har type 2-diabetes og 34.980 har type 1-diabetes. Det svarer til henholdsvis 6,7 % og 0,59 % af befolkningen (28). Alle med type 1-diabetes har brug for livslang behandling med insulin fra diagnosetidspunktet (25). Antallet af personer med type 2-diabetes, der er i insulinbehandling enten med basal insulin, bolus insulin eller begge dele, var i tredje kvartal 2023 48.126. (8, 25). LH er en hyppigt forekommende komplikation til injektion af insulin, og frekvensen af LH varierer i undersøgelser. Et review fra 2018, hvor 26 studier indgik, viste, at prævalencen af lipohypertrofi var høj og varierede fra 1,9 % til 73,4 %. Den samlede prævalens var 38 % (95 % CI 29-46 %). Reviewet viste desuden, at patienter med type 2-diabetes var mere tilbøjelige til at udvikle LH end patienter med type 1-diabetes (29).

Kvalitetsproblem

Injektion af insulin til voksne med diabetes kan have konsekvenser, hvis injektionen ikke foretages korrekt (2, 4, 10, 11). Forkert injektionsteknik kan medføre hudkomplikationer, f.eks. i form af udvikling af lipodystrofi. Utilsigtet absorption af insulin som følge af forkert injektionsteknik kan desuden medføre variationer i blodglukose i form af uforklarlig hypo- og hyperglykæmi og dysreguleret diabetes (2, 12, 15, 30). Korrekt injektionsteknik og insulininduceret lipodystrofi synes at være et overset område blandt sundhedsprofessionelle (20). Dette problematiseres i flere studier, der peger på, at korrekt injektionsteknik og regelmæssig observation af injektionssted kan være lige så vigtigt for håndteringen af diabetes som for eksempel at justere insulindosis (30, 31).

Samlet set koster diabetes hvert år det danske samfund mere end 31 mia. kr. i behandling, pleje og tabt produktion. Den største udgift ligger på produktivitetstab på lidt over 13 milliarder kroner (41 %), mens medicinudgifterne er på lidt over 1 milliard kroner (32, 33). Følgesygdomme, f.eks. hjerteproblemer, synsproblemer, nyreproblemer og amputationer invaliderer den enkelte person med diabetes, og kan være med til at påvirke livskvaliteten (33).

Der er derfor behov for at udarbejde retningslinjer, der sikrer, at sundhedsprofessionelle og patienter udfører korrekt injektionsteknik med henblik på optimal absorption. Desuden at sundhedsprofessionelle kan undersøge for lipodystrofi, så de kan støtte, vejlede og undervise

personer i insulinbehandling i korrekt injektion af insulin, herunder medvirke til at forebygge lipodystrofi (18, 34).

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje omhandler voksne patienter (+ 18 år) med diabetes, som behandles med subkutan insulininjektion. Patienter med alle diabetestyper, hvor insulinbehandling er indiceret, er omfattet. Anbefalinger gælder personer med diabetes, der selv tager insulin, eller som har behov for hjælp fra sundhedspersonale til insulininjektion på hospitaler, i eget hjem, på bosteder og plejehjem eller hospital.

Retningslinjen omhandler således ikke injektion af GLP-1-RA, personer med diabetes, hvor insulin gives via en insulinpumpe (kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII)), gravide og børn under 18 år.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Denne kliniske retningslinje henvender sig til sundhedsprofessionelle i primær- og sekundærsektoren, som varetager pleje og behandling af voksne med diabetes eller vejleder i subkutan injektion af insulin til voksne med diabetes, pårørende eller kollegaer.

Retningslinjen henvender sig derudover til alle ansatte, der i deres arbejde har kontakt til personer med diabetes med behov for hjælp til subkutan injektion af insulin eller vejledning heri. Dette gælder uanset profession.

Patienter, pårørende og andre, der ønsker information om injektion af insulin til voksne kan søge viden i retningslinjen.

Definitioner

I følgende afsnit defineres danske og engelske nøgleord og begreber anvendt i retningslinjen.

Anatomisk region	Med anatomisk region mener arbejdsgruppen de forskellige steder på kroppen, hvor man kan injicere insulin: Abdomen, femur, balle og overarm.
Område	Når termen ”område” anvendes i retningslinjen, definerer arbejdsgruppen det som værende et område indenfor en anatomisk region, der er egnet til subkutan insulininjektion.
Injektionssted	Med injektionssted mener arbejdsgruppen det præcise sted indenfor et område i en anatomisk region, hvor insulin injiceres subkutant.
Større doser af insulin	Når arbejdsgruppen anvender termen ”større doser” henvises til lokale og nationale instrukser samt produktresumé/indlægsseddel fra producenten.
Lipodystrofi:	Der er to hovedtyper af lipodystrofi: lipohypertrofi og lipoatrofi. En mere sjælden type af lipodystrofi er amyloidose (2, 18, 20).

Lipoatrofi (LA):	Er en nedbrydning af det subkutane fedtvæv. Deraf atrofi. Nedbrydningen menes at være immunologisk betinget og skyldes sandsynligvis urenheder eller andre komponenter i nogle insulinpræparater. LA viser sig ved en lokaliseret fordybning i huden pga. svind af subkutant fedt (2, 20, 35).
Lipohypertrofi (LH):	Er en fortykkelse af det subkutane fedtvæv. Lipohypertrofi kan opstå alle steder på kroppen, hvor man injicerer insulin. Lipohypertrofi varierer i størrelse fra et lille område, som man knap kan se eller mærke, til hårde områder under huden. Nogle gange føles områder med lipohypertrofi som ujævne knudrede områder. Det kan være hårdt, ”ar-agtigt” eller blødt. Der findes ofte nedsat følsomhed i de lipohypertrofiske områder (2, 20, 36).
Amyloidose:	Er en sjældent forekommende patologisk diagnose og biopsi er normalt nødvendig for at påvise, at der er tale om amyloidose. Insulin injiceret i amyloidaflejringer kan have væsentligt forringet absorption. Amyloidaflejringer i huden viser sig almindeligvis som knappenålshovedstore, voksagtige gule eller lyserøde eleverede papler (37).
Subkutan (sc):	Laget mellem huden (epidermis + dermis) og muskel, som indeholder fedtvævet, og som er ideelt til absorption af insulin (35). Subkutis er opbygget af løst bindevæv, som indeholder talrige fedtceller (30).
Intramuskulær (im):	Injektion af lægemiddel i en muskel lokaliseret til enten skulder, femur eller øverste del af ballen (30).
Variationer i blodglukose:	Blodglukose, som varierer over en given periode. Blodglukose er ikke en stabil størrelse. Det varierer over døgnet og påvirkes af blandt andet, hvor meget og hvad man har spist, og hvor fysisk aktiv man er (38).
Serum fruktosamin:	Fruktosamin måler glykering på alle serum-proteiner. Albumin har en halveringstid på ca. 17 dage. Fruktosamin afspejler middelglukoseværdien for de seneste 2 -3 uger, hvilket gør målingen velegnet i forbindelse med korte studieperioder. Fruktosamin kan anvendes til monitorering af patienter med hæmoglobinvarianter (39, 40).
HbA1c	HbA1c kaldes langtidsblodglukose og måles i mmol/mol. HbA1c er antallet af glykerede hæmoglobinmolekyler i forhold til det totale antal hæmoglobinmolekyler. Hæmoglobin har en halveringstid på ca. 120 dage og afspejler middelglukosen for de sidste 8 – 12 uger. HbA1c er således upræcis hvis den totale mængde af hæmoglobinmolekyler har ændret sig meget, som ved f.eks. blodtab eller blodtransfusion (32, 41).
Middelglukose	Middelblodglukose (M-BG) er baseret på HbA1c-blodprøveresultater. Tallet fortæller, hvad man i gennemsnit ville have målt sit blodsukker til, hvis man havde målt det løbende med et måleapparat i den periode, som HbA1c dækker. Middelblodglukose måles i enheden millimol per liter (mmol/l). Det er samme enhed, som når man måler blodsukker til daglig.

	Derfor kan middelblodsukkeret være lettere at forstå end HbA1c-værdierne (41).
Tilsigtet (ensartet) absorption	Absorption finder sted fra et ekstravaskulært applikationssted (f.eks. hud, slimhinder) eller fra et subkutant eller intramuskulært administrationssted til det systemiske kredsløb. Farmakokinetiske parametre for et lægemiddelstof kan beskrives ved arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC), der udtrykker mængden af lægemiddelstof i plasma over tid efter administration af et lægemiddel, som er beregnet til systemisk virkning. Desuden vurderes lægemiddelstoffets maksimale plasmakoncentration (Cmax) og den omtrentlige tid, der går, fra lægemidlet administreres, til der opnås maksimal plasmakoncentration af lægemiddelstoffet (Tmax) (42).
Huddesinfektion	Huddesinfektion før injektion, herunder injektion af insulin, blodprøvetagning/bloddyrkning mv. udføres for at reducere risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhud, muskel og blodbane eller kontaminering af blodprøven (23).
Human insulin	Er magen til menneskets eget insulin. Findes som en hurtigtvirkende og langtidsvirkende insulin. Den langtidsvirkende kaldes intermediært insulin. Fremstilles i laboratorier ud fra gensplejsede gærceller. For at få humant insulin til at virke længe i kroppen kobles et ekstra molekyle på insulinmolekylet, f.eks. særlige proteinmolekyler og zink (36, 43).
Analog insulin	Også kaldet insulinanaloger. Findes som både hurtigvirkende og langtidsvirkende analog insulin. Molekylestrukturen er anderledes end det humane insulins. Det betyder, at det for nogle insulinanalogers vedkommende er muligt at opnå en meget hurtigt indsættende (og ophørende) effekt, samt for andre insulinanaloger en længerevarende effekt og samtidig en mere forudsigelig absorption og virkning. Analog insulin fremstilles i laboratorier ud fra gensplejsede gærceller (43).
Blandingsinsulin	Er en blanding af hurtigt- og langtidsvirkende insulin. Virkningen sætter ind på forskellige tidspunkter og har forskellig varighed alt efter blandingsforholdet (36). Blandingsinsulin findes både som human insulin og for analog insulin (44).
Bolusinsulin	Bolusinsulin er den insulin, man tager i forbindelse med et måltid. Bolusinsulin er hurtigtvirkende insulin og tages som et supplement til basalinsulin (44).
Basalinsulin	Basalinsulin (langtidsvirkende) er den insulin, kroppen har brug for, når man ikke spiser. Den skal sikre, at man har et normalt insulinniveau mellem måltiderne og om natten. Basalinsulin udgør normalt cirka en tredjedel af ens daglige insulinbehov og skal være i kroppen hele tiden. Mængden af basalinsulin man tager, bør normalt være konstant fra dag til dag (44).
Clamp	Ved clamp måler man den insulinmedierede glukoseoptagelse, hvilket for 80 %'s vedkommende skyldes glykogendeponering i skeletmuskulaturen.

	Derfor sættes der ofte in vivo lighedstegn mellem insulinresistens og nedsat insulinmedieret glykogensyntese (45).
Korrekt løftet hudfold	En løftet hudfold laves ved hjælp af tommelfinger og pege- eller langefinger for forsigtigt at løfte subkutant væv væk fra muskellaget (2). Hvis hudfolden er fri af musklen, kan hudfolden bevæges frit (46). Hudfolden skal løftes forsigtigt og ikke klemmes så stramt, at det forårsager smerte (2). Se illustration i bilag 5.

5. Evidensgrundlag

Sammenfatning af PICO 1

PICO 1: Tilsigtet absorption og virkning af insulin herunder forebyggelse af lipodystrofi

Hvilken evidens findes der for, hvordan subkutan injektion af insulin injiceres hos voksne, så insulinen får den tilsigtede virkning, og lipodystrofi forebygges?

Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske region?

Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutant i en bestemt anatomisk region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?

Hvilken penkanylelængde bør anvendes til at injicere insulin subkutant?

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

Bør insulindosis deles i flere injektioner?

Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?

Baggrund for valg af spørgsmål

Absorption af insulin efter subkutan injektion har betydning for, at insulin får den tilsigtede virkning. Forekomst af lipodystrofi er én af de faktorer, som kan medføre variationer i optagelse af insulin og føre til uforklarlige variationer i blodglukose med risiko for hypo- og hyperglykæmiske episoder.

Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske region?

1. Konsensusanbefaling. Det er god praksis at overveje at undgå injektion af insulin i områder med lipodystrofi. Det er ligeledes god praksis at overveje at foretage systematisk rotation mellem injektioner inden for samme anatomiske region, da det med en vis sandsynlighed kan nedbringe risikoen for lipodystrofi og dermed sikre tilsigtet absorption af insulin.

Ved daglige rotationer mellem anatomiske regioner øges risikoen muligvis for, at der forekommer variationer i blodglukose niveau og vanskeliggør præcisering af daglig insulindosis. Ved at foretage systematiske rotationer inden for én anatomisk region, kan dette muligvis undgås.

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje har vurderet kvaliteten som meget lav i forhold til det kritiske outcome, blodglukosevariabilitet, baseret alvorlig risiko for bias (manglende blinding, usikker beskrivelse af randomisering, og carry over-effect). Dette fordi praksisanbefalingen fra Frid et al. (2) om rotation af injektioner inden for et anatomisk område er baseret på et enkelt ældre randomiseret crossover-studie uden blinding med 12 patienter inkluderet (47) og en usystematisk oversigtsartikel som beskrevet ovenfor. Studiet er kritisk vurderet med Quality assessment standard for cross-over studies (48).

Et systematisk review med en metaanalyse (49) blev identificeret til at understøtte konsensusanbefalingen fra Frid et al. (2) om at undgå injektion af insulin i områder med lipohypertrofi. Det systematiske review blev kritisk vurderet med AMSTAR 2 (50) og det blev vurderet, at der var alvorlige risiko for bias i flere kritiske domæner (inklusion af tværsnitsundersøgelser i metaanalysen, manglende retfærdiggørelse af inklusion af ikke-RCT-studier, manglende analyser, grafer eller diskussion i forhold til vurdering af publication bias).

Der er ikke identificeret kvalitative studier til at besvare patienters præferencer til skift af injektionsområde inden for samme anatomiske region.

Rationale

Arbejdsgruppens konsensus anbefaling i forhold til at overveje at undgå injektion af insulin i områder med lipodystrofi er baseret på en anbefaling fra Frid et al. 2016. Deres anbefaling er besluttet ved konsensus blandt diabeteseksperter pga. manglende evidens til at vise kausal årsagssammenhæng. Arbejdsgruppen til denne retningslinje har yderligere identificeret en metaanalyse fra 2024 (49) med fire tværsnitsstudier, som viser en sammenhæng mellem injektion i område med lipohypertrofi og glykæmisk variabilitet, OR 5.24 (95% CI 2.68-10.23) p< 0.001. Forfatterne til metaanalysen konkluderer, at der ikke kan vises en kausal årsagssammenhæng, hvorfor der kan være mange andre faktorer, som påvirker estimatet (49).

Arbejdsgruppen til denne kliniske retningslinjes konsensusanbefaling om systematisk rotation mellem injektionsområder inden for samme anatomiske region er baseret på en ringe mængde af evidens for det kritiske outcome: Blodglukosevariabilitet i relation til absorption. Anbefalingen af Frid et al. (2) er en A2-anbefaling, hvilket vil sige, at det er en stærk anbefaling, baseret på minimum et observationelt studie. De har baseret deres anbefaling på to studier samt på konsensus opnået blandt 183 eksperter fra 54 lande. De to artikler, som Frid et al. (2) har baseret deres anbefaling på, er dels et lille randomiseret cross-overstudie fra 1990 uden blinding og med alvorlig risiko for bias, hvor 12 patienter var inkluderet (47), og en lille ”oversigtsartikel” fra 1992 hvor en diabetessygeplejerske ikke har gennemgået litteraturen systematisk (51).

Selv om anbefalingen af Frid et al. (2) er en konsensusbesluttet A2-anbefaling, dvs. stærk anbefaling baseret på minimum et observationelt studie, vælger arbejdsgruppen i denne retningslinje at nedgradere anbefalingen til en konsensusanbefaling. Dette fordi studierne, som Frid et al. (2) henviser til, er meget små, med alvorlig risiko for bias og af noget ældre dato.

Arbejdsgruppen for denne retningslinje vurderer dog, at fordelene ved at skifte injektionsområde inden for samme region er marginalt større end ulemperne, og samtidig ses, at skadevirkninger er få eller ikke eksisterende.

Gavnlige og skadelige virkninger

Ud fra metaanalysen af Mader et al 2024 (49), lader det til, at der er flere gavnlige virkninger ved at undgå injektion af insulin i områder med lipohypertrofi. Der synes ikke at være direkte skadelige virkninger ved at undgå subkutan injektion af insulin i områder med lipohypertrofi.

Voksne med diabetes kan med fordel rotere systematisk mellem injektionsområder inden for samme anatomiske region, da det med en vis sandsynlighed kan nedbringe risikoen for lipodystrofi og dermed opnå tilsigtet absorption af insulin. Ved daglige skift mellem anatomiske regioner øges risikoen muligvis for variationer i blodglukose niveau og dermed vanskeliggøres præcisering af daglig insulindosis. Ved at rotere inden for en region kan dette muligvis undgås. Der synes ikke at være direkte skadelige virkninger ved at rotere systematisk inden for samme region.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutant i en bestemt region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?

2. ↑ Svag anbefaling. Overvej at injicere humant insulin (hurtigtvirkende og blandingsinsulin) i abdomen. Hurtigtvirkende analoger kan injiceres i alle de anbefalede injektionsregioner, da absorptionshastigheden for disse insuliner har vist sig ikke at være specifikke for bestemte anatomiske regioner. Ligeledes kan langtidsvirkende analoger også injiceres i hvilket som helst af injektionsregionerne.

Hvis der er risiko for natlig hypoglykæmi og insulinen gives til aften, bør det overvejes, at human insulin (langtidsvirkende) og blandingsinsulin injiceres i ballen eller i femur, hvor optagelsen foregår langsommere.

Absorptionen er hurtigst i abdomen, hvilket er årsagen til, at man bør overveje at injicere humant insulin (hurtigtvirkende) og blandingsinsulin der. Imidlertid bør intramuskulær injektion omhyggeligt undgås, da det kan føre til alvorlig hypoglykæmi.

Ad anbefaling 2

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Kvaliteten er vurderet lav i forhold til det kritiske outcome, blodglukosevariabilitet, baseret på dels design (et observationelt studie og et RCT-studie) og med alvorlig risk of bias, manglende blinding af forskere, usikker beskrivelse af randomiseringsproces og usikkerhed om gruppernes ensartethed fra baseline.

I relation til PICO 1 med spørgsmålet om, hvorvidt human hurtigvirkende og blandings human insulin bør injiceres subkutant i et bestemt område på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning, blev der identificeret en anbefaling af Frid et al. (2) samt to mindre studier fra 2013. Anbefaling er besluttet ved konsensus blandt 184 diabeteseksperter i 53 lande og vurderet af arbejdsgruppen til denne kliniske retningslinje med AGREE II instrumentet, (Se bilag 6). Beckley et al. (52), et observationelt studie med 9 patienter med type 2-diabetes, blev vurderet at have meget alvorlige risiko for bias og et RCT fra 2018, Santosa et al. (53), med 60 patienter med type 2-diabetes, blev vurderet at have alvorlig risiko for bias. Det har ikke været muligt at udarbejde en metaanalyse på outcomes.

Kvaliteten af den samlede inkluderede evidens i forhold til det kritiske outcome, blodglukosevariabilitet, er lav, baseret på design (et kohorte og to RCT crossover-studier), med alvorlig risiko for bias: manglende blinding, og at to af studierne har udført undersøgelserne med raske patienter, hvor der er risiko for manglende overførbarhed.

I relation til spørgsmålet, om analoger bør injiceres subkutant i en bestemt region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning, er anbefalingen baseret på en anbefaling fra Frid et al. (2) samt tre mindre studier, et kohortestudie uden kontrolgruppe og to RCT open label crossover-studier (54-56),

hvoraf to studier er udført på raske personer mellem 18 og 64 år (54, 56) med henholdsvis 20 og 21 patienter og et studie med 20 ældre personer > 80 år med type 2-diabetes (55).

Rationale

Arbejdsgruppens svage anbefaling i relation til at overveje at injicere humant hurtigtvirkende eller blandingsinsulin i abdomen, fordi absorptionen er hurtigst der, er baseret på den tilgængelige evidens (2, 52, 53); dvs. anbefalingerne af Frid et al. (2), et lille observationelt studie med 9 patienter med type 2-diabetes og et RCT med 60 patienter med type 2-diabetes. De to primære studier er ikke inkluderet i anbefalingerne af Frid et al. (2). Begge studier understøtter anbefalingerne af Frid et al. (2), og begge studier med hurtigvirkende humant insulin kan ikke udelukke en væsentlig fordel ved at injicere insulin i abdomen samtidig med, at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende på det kritiske outcome: absorption/variabilitet i blodglukoseniveau. Fordelene vurderes således af arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje som marginalt større end ulemperne og samtidig ses, at skadevirkninger er få eller ikke eksisterende. Det skal dog understreges, at hvis der er risiko for natlig hypoglykæmi, bør det overvejes, at human insulin (langtidsvirkende) og blandingsinsulin injiceres i ballen eller i femur, hvor optagelsen foregår langsommere.

Selv om anbefalingen af Frid et al. (2) er en konsensusbesluttet A1-anbefaling, dvs. stærk anbefaling baseret på minimum et peer reviewet publiceret studie, som er stringent udført, vælger arbejdsgruppen i denne retningslinje at nedgradere anbefalingen til en svag anbefaling, fordi studierne, som Frid et al. (2) henviser til, er tre meget små studier (20-49 personer) og af ældre dato, fra 1985-1993 (57-59). To studier anvender komparative designs uden blinding og alvorlig risiko for bias, et studie er et RCT-studie med 49 patienter med type 1-diabetes med blindede observatører.

Arbejdsgruppens svage anbefaling i relation til analog insulin, hvor det kan overvejes, at det kan gives på et hvilket som helst sted af injektionsregionerne: abdomen, femur, balle eller overarm, er baseret på den tilgængelige evidens (2, 54-56).

Anbefalingen af Frid et al. (2) (A2) på injektion af hurtigtvirkende analog insulin er baseret på to små studier med hhv. 20 raske og 12 raske personer. Arbejdsgruppen for udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje har yderligere identificeret tre studier (54-56), som ikke er inkluderet i Frid et al. (2), og som alle understøtter anbefalingen i Frid et al,(2). Trimble et al. (55) inkluderede 20 ældre patienter > 80 år der injicerede insulin lispro i hhv. abdomen og overarm og fandt ingen signifikante forskelle i glukoseniveau. Nosek et al. (56) inkluderede 19 raske personer mellem 18 og 55 år. Personerne fik injiceret insulin degludec, Ideg, (analog insulin – langtidsvirkende) subkutant i henholdsvis abdomen, femur og overarm, og det konkluderedes, at injektionsregion ikke havde effekt på hverken absorption eller effekt på steady state. Høvelmann et al. (54) inkluderede 21 raske mænd mellem 18 og 64 år i et randomiseret crossover-studieoverstudie. Personerne fik injiceret faster aspart insulin i henholdsvis abdomen, femur og overarm, og der blev målt på ”onset of appearance” og maksimal koncentration af insulin, samt total exposure, hvor der ikke blev fundet signifikante forskelle ved injektionsregionerne.

Gavnlige og skadelige virkninger

Det vurderes, at der ikke er skadevirkninger ved at injicere humant hurtigtvirkende eller blandingshuman insulin i abdomen, og at fordelene er større end skadelige virkninger fordi optagelsen i abdomen er hurtigere.

Det skal dog understreges, at hvis der er risiko for natlig hypoglykæmi, bør human insulin (langtidsvirkende og blandingsinsulin) injiceres i ballen eller i femur, hvor optagelsen foregår langsommere, hvis insulinen gives om aftenen.

Arbejdsgruppen har vurderet, at der ikke er fundet skadevirkninger ved at injicere analoge insuliner i henholdsvis abdomen, overarm, balle eller femur, da absorptionshastigheder har vist sig ikke at være stedspecifikke for analoger.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 2 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Hvilken penkanylelængde bør anvendes til at injicere insulin subkutant?

3. ↑ Stærk anbefaling. Anvend en 4 mm penkanyle til at injicere insulin subkutant hos voksne patienter med diabetes.

En 4 mm penkanyle er tilstrækkelig lang til at trænge gennem huden og nå subkutant væv med minimal risiko for intramuskulær injektion. Derfor betragtes den som den sikreste penkanyle til voksne med diabetes uanset alder, køn, etnicitet eller BMI.

Selvom 4 mm er den foretrukne penkanylelængde også for overvægtige patienter, kan en 5 mm penkanyle også være acceptabel. 4 mm penkanylen skal injiceres vinkelret på huden (90° i forhold til hudoverfladen).

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Arbejdsgruppen vurderer, at evidensen er moderat, vurderet på baggrund af manglende blinding i de inkluderede studier og uklarhed, om der i studierne var taget hensyn til ”carry over”-effekt. Kun i et studie ud af de fem RCT crossover-studier, var randomiseringsmetoden ikke beskrevet (60).

Der blev i litteratursøgningen identificeret anbefalinger (2), hvor anbefalingen i forhold til, hvilken penkanyle længde der bør anvendes til at injicere insulin subkutant, er baseret på fem open label RCT crossover-studier. Anbefalingerne af Frid et al. fra 2016 (2) er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE II instrumentet Se bilag 6.

Fem open label RCT crossover-studier danner basis for anbefalingerne af Frid et al. (2). Alle studier peger i samme retning. Antal deltagere i studierne er mellem 12 og 274 patienter, i alt er 579 patienter inkluderet i de fem studier. Studiepopulationerne er generelt meget homogene, dog er der et enkelt lille studie (n=12), hvor populationen er raske yngre mennesker.

Det kvalitative studie (61) er kritisk vurderet med JBI’s checkliste for kvalitative studier til at være af lav evidens, blandt andet på grund af uklarheder relateret til blandt andet konsistens mellem metodologi og forskningsspørgsmål, anvendte metoder, analysemetode og repræsentation af deltagernes stemme.

Rationale

Arbejdsgruppens stærke anbefaling er baseret på den tilgængelige evidens (2). Anbefalingen af Frid et al. (2) i forhold til penkanylelængde og absorption af insulin er en stærk anbefaling (A1) baseret på

fem open label RCT-crossover-studier (60, 62-65) med i alt 579 patienter inkluderet. Alle patienter på nær 12 patienter havde type 1- eller type 2-diabetes. I et enkelt studie (64) blev det undersøgt, om 4 mm penkanyle var brugbar også for adipøse patienter med BMI > 37± 6.1. Studiet viste, at glykæmisk kontrol var ækvivalent for hhv. 4 mm og 8 mm penkanyler og for 4 mm og 12 mm penkanyler. Der blev rapporteret mindre smerte med 4 mm penkanyle og uændret lækage ved brug af 4 mm i forhold til 8 mm og 12 mm penkanyle. På grund af studiernes forskellige måder at måle blodglukoseniveauet på (HbA1c, serum glycated albumin level, peak insulin koncentration og ændringer i serum fruktosamin), kunne der ikke udføres metaanalyser.

Anbefalingen af Frid et al. (2) er yderligere baseret på konsensus blandt 183 diabeteseksperter fra 54 lande.

I alle studierne, hvor man sammenlignede 4 mm penkanyle med 5, 8 og 12 mm penkanyler, viste 4 mm penkanylen sig at være sikker og effektiv hos voksne patienter med diabetes uanset BMI. Lækage var i forhold til at anvende en 4 mm penkanyle ens i grupperne. Patienterne rapporterede mindre smerte ved injektion af insulin med 4 mm penkanylen i forhold til de andre penkanyler.

Anbefalingen understøttes af resultater fra et kvalitativt studie (61), hvor patienternes præferencer er undersøgt ved interview, Her ses en tendens til, at patienter ofte foretrækker at anvende korte penkanyler, da det opleves mindre smertefuldt. På en række parametre i forhold til anvendelighed og generel præference synes de korte penkanyler at have flere patientoplevede fordele i forhold til at reducere smerter, angst for nåle og for at skulle injicere sig selv. Der kan dog ikke drages endegyldige konklusioner. Udover det kvalitative studie (61), som understøtter anbefalingerne, er der i flere spørgeskemaundersøgelser ligeledes fundet en tendens til, at patienter med både type 1- og type 2-diabetes, normalvægtige og overvægtige ofte foretrækker at anvende korte penkanyler, da det opleves mindre smertefuldt (60, 63, 64, 66-68). På en række parametre i forhold til anvendelighed og generel præference synes de korte penkanyler at have flere patientoplevede fordele.

Gavnlige og skadelige virkninger

Kortere penkanyler er fundet sikrere, idet der er mindre risiko for at give en intramuskulær injektion. Kortere penkanyler, (4 mm) opleves mindre smertefulde end de længere penkanyler.

Der er hidtil ingen evidens fundet, som ved brug af kortere penkanyler har vist en stigning i lækage af insulin, eller lipohypertrofi, ej heller forværret absorptionen eller andre komplikationer i patientpopulationerne.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 3 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion for at forebygge lipodystrofi?

4. ↑ Svag anbefaling. Overvej at skifte penkanyle ved hver ny insulininjektion.

Det ser ud til, at genbrug af penkanyler, især genbrugsfrekvens, er forbundet med udviklingen af lipohypertrofi, selvom en kausal årsagssammenhæng ikke er blevet vist.

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Arbejdsgruppen har vurderet kvaliteten af evidensgrundlaget til meget lav. Se summary of findings i tabel 2.

Det identificerede systematiske review (69) med 25 inkluderede studier, både deskriptive og få eksperimentelle, blev kritisk vurderet ud fra AMSTAR 2 (50) og fundet med alvorlig risiko for bias. Der er i studiet udarbejdet en metaanalyse i forhold til genbrug af penkanyler og udvikling af lipodystrofi med fem tværsnitsstudier/surveys inkluderet. Alle studier inkluderet i metaanalysen er af forfatterne vurderet til dårlig kvalitet. Der er ikke udarbejdet en protokol forud for reviewet. Der er ikke argumenteret for inklusion af kun deskriptive undersøgelser i reviewet, ej heller for inklusion af tværsnitsundersøgelser inkluderet i metaanalysen. Der er beskrevet i konklusionen, at en klar årsagssammenhæng ikke er vist, og at det kan påvirke estimatet Publikationsbias er ikke undersøgt ved analyse pga. < 10 studier inkluderet. Forud for udarbejdelsen af det systematiske review er der lavet en omfattende litteratursøgning i flere relevante databaser, og der er søgt efter grå litteratur. Derfor har arbejdsgruppen ikke vurderet risiko for publikationsbias.

Tabel 2 - Summary of findings for outcomes, udvikling af lipodystrofi og infektion ved genbrug af penkanyle

Summary of findings:

Penkanyleskift ved injektion af insulin compared to Ingen skift af penkanyle for at undgå infektionstegn eller lipodystrofi

Patient or population: at undgå infektionstegn eller lipodystrofi
Setting: Penkanyleskift og tegn på infektion eller lipodystrofi
Intervention: Penkanyleskift ved injektion af insulin
Comparison: Ingen skift af penkanyle

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI) Risk with Ingen skift af penkanyle	Risk with Penkanyleskift ved injektion af insulin	Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Udvikling af lipodystrofi (Lipodystrofi)	502 per 1.000	**452 per 1.000** (427 to 487)	**RR 0.90** (0.85 to 0.97)	5276 (5 non-randomised studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b]	
Tegn på infektion (Infektionstegn)	146 per 1.000	**125 per 1.000** (4 to 1.000)	**RR 0.86** (0.03 to 23.44)	77 (2 RCTs)	⨁◯◯◯ Very low[c,d,e,f,g]	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Manglende information om sample indsamling, response rate, Forskel mellem gruppen der sagde ja og dem der ikke ville være med i studierne. Kun et study brugte multivariate analyse
b. Substantiel heterogenitet I test =87%. Kan skyldes meget forskellige sample sizes i studierne
c. Randomisering og allokering concealment ikke beskrevet
d. Blinding ikke foretaget i et studie (Crouch et al)
e. Interventions- og control gruppe ikke balanceret (baseline)
f. Substantiel heterogenitet, med I test =71 %
g. Konfidensinterval på hver side af anbefalet og ikke anbefalet. Meget bredt confidensinterval for estimat

Rationale

Arbejdsgruppens svage anbefaling i forhold til at overveje at opfordre patienter til at skifte penkanyle ved hver injektion af insulin er baseret på en anbefaling (A2) fra Frid et al. (2), hvis anbefaling er besluttet ved konsensus blandt 184 diabeteseksperter i 53 lande. Anbefalingen understøttes af evidens, baseret på fem store surveys/tværsnitsstudier, som alle viser en korrelation mellem genbrug af penkanyler og udvikling af lipohypertrofi (20, 70-73).

Arbejdsgruppen bag denne retningslinje har yderligere identificeret en metaanalyse fra 2016 (69) med fem tværsnitsstudier fra 2007-2014 inkluderet, hvor der også er vist en korrelation mellem genbrug af penkanyler og lipohypertrofi, risikodifferencerisk diff 0,16 (95% CI 0,05-0,28) p= 0,006. I metaanalysen

er poolet data fra både børn og voksne. Tre studier (20, 71, 72) fra metaanalysen indgår også i evidensgrundlaget for anbefalingen af Frid et al.. Forfatterne til metaanalysen i Zabaleta et al. (69) konkluderer, at der ikke kan vises en kausal årsagssammenhæng, hvorfor der kan være mange andre faktorer, der påvirker estimatet.

Gavnlige og skadelige virkninger

Der synes ikke at være direkte skadelige virkninger ved at anbefale penkanyleskift ved hver injektion af insulin, hvorimod genbrug (afhængig af genbrugsfrekvens) af kanyler ved injektion af insulin synes at have en sammenhæng med lipodystrofi. Denne sammenhæng er dog ikke fundet kausal. Der kan også være en sammenhæng mellem smerte og blødning med genbrug af kanyler ved injektion af insulin. Der er dog heller ikke her fundet kausal sammenhæng. Penkanyler er fra producenten lavet til engangsbrug og bør være sterile ved brug, hvilket ikke lader sig gøre ved genbrug. Nuværende kanyledesigns fysiske dimensioner mangler robusthed til flere injektioner uden øget risiko for vævsskade (74). Ekspertgruppen bag anbefalingen (2) finder fordelene ved penkanyle skift ved hver injektion større end de skadelige virkninger.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Bør insulindosis deles i flere injektioner?

5. ↑ Svag anbefaling. Overvej at opdele større doser insulin i flere injektioner hos voksne patienter med diabetes for at reducere volumen af insulin pr. injektion.

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Arbejdsgruppen har fundet kvaliteten af evidensen moderat baseret på det stærke dobbeltblindede RCT-studie af Heise vurderet med lav risiko for bias og et sæt anbefalinger af FRID med konsensusbeslutning fra 183 diabetes eksperter.

Anbefalingerne af Frid et al. fra 2016 (2) er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE 2-instrumentet. Se bilag 6.

Studiet fra Heise et al. (75), der indgår som en del af evidensgrundlaget for anbefalingen af Frid et al. 2016 (2), er kritisk vurderet med lav risiko for bias.

Rationale

Arbejdsgruppens svage anbefaling i forhold til at overveje at opfordre voksne patienter med diabetes til at dele større doser insulin for at reducere volumen af insulin og dermed eventuelt mindske smerte, er baseret på en anbefaling fra Frid et al 2016 (2). Frids A3-anbefaling (en stærk anbefaling baseret på konsensus bland en bred patientgruppe) er besluttet ved konsensus blandt 183 diabeteseksperter fra 54 lande og understøttet af et enkelt dobbeltblindet RCT-studie med 82 patienter med type 1- og type 2-diabetes inkluderet (75). I studiet blev det vist, at injektion af større volumener forårsagede signifikant mere smerte. VAS least square mean differences 1600 vs. 400 µl, 7,2 mm (95% konfidensinterval, CI; 4,6–9,7; p < 0,0001); 1600 vs. 800 µl, 7,2 mm (4.4–10.0; p < 0,0001); 1200 vs.

400 µl, 3,5 mm (0,4–6,6; p = 0,025) og 1200 vs. 800 µl, 3,6 mm (0,4–6,7; p = 0,027). Der blev rapporteret betydelig mere smerte i femur, i forhold til i abdomen [9,0 mm (6,7–11,3; p < 0,0001)].

Arbejdsgruppens vurdering er baseret på, at der er flere gavnlige virkninger for patienter ved at dele dosis, og at der i litteraturen ikke er beskrevet skadelige virkninger.

Der er ikke identificeret kvalitative studier med patienters præferencer til at understøtte anbefalingerne.

Gavnlige og skadelige virkninger

Ved at dele større insulindoser kan smerter reduceres i forbindelse med injektionen (75). Der er i litteraturen ikke beskrevet skadelige virkninger ved at dele insulindoser. Arbejdsgruppen erfaringer er, at det rent teknisk kan det være svært at injicere større doser insulin i én injektion, da det kræver styrke og teknik at holde pennen i subkutis, mens hele dosis injiceres. Der kan dog være øgede omkostninger til ekstra penkanyler ved at dele insulindoser.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 5 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?

6. Konsensusanbefaling: Det er god praksis at overveje at voksne personer med BMI i normalområdet kan injicere med 4 mm penkanyle uden løftet hudfold. Det er desuden god praksis at overveje at voksne med begrænset subkutant fedtlag anvender 4 mm penkanyle og injicerer vinkelret (90° i forhold til hudoverfladen) på huden i en korrekt løftet hudfold.

Løft af hudfold kan afhænge af kanylelængde, patientens BMI og injektionsstedet.

4 mm penkanyle med injektionsvinkel på 90° anbefales til alle voksne uanset alder, køn, etnicitet eller BMI.

Hvis den formodede afstand mellem hudoverflade og muskel er mindre end penkanylelængden, f.eks. hos personer med BMI under 18 eller sparsomt subkutant fedtlag, er der risiko for at give en intramuskulær injektion med insulin, hvis ikke der injiceres i en korrekt løftet hudfold trods anvendelse af 4 mm penkanyle.

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Kvaliteten af evidensen er lav, baseret på den kritiske vurdering af studiet af Hirsch et al. (65), Studiet er et ikke blindet multicenter RCT crossover-studie med 168 patienter inkluderet. Det er usikkert, om der i studiet er taget højde for en carry-over effekt. Studiet er det eneste studie Frid et al. (2) henviser til. Se kritisk vurdering af studiet i bilag 6.

Rationale

Arbejdsgruppens praksisanbefaling er baseret på anbefalingerne fra Frid et al., som er konsensusbesluttet af 183 diabeteseksperter fra 54 lande (2). I deres A1-anbefaling lægges vægt på et studie af Hirsch et al. fra 2010 (65). Hirsch sammenlignede en 4 mm penkanyle med 5 og 8 mm kanyle i en randomiseret kontrolleret undersøgelse med 168 patienter. 4 mm kanylen viste sig at være sikker og effektiv hos voksne patienter uanset BMI; hudlækage var ens i grupperne, og smertescore var mindre ved brug af 4 mm penkanyle. Dette var det første stringente udførte kliniske forsøg med en 4 mm kanyle med glykæmisk kontrol som primært outcome. I denne undersøgelse var den anbefalede kanyleindføringsteknik vinkelret / 90° vinkel på huden uden en løftet hudfold.

Hudens (epidermis og dermis) tykkelse på en voksen er normalt 1,6 – 2,5 mm, også hos overvægtige patienter med diabetes (63). Når en 4 mm penkanyle anbefales til voksne, sikrer det, at nålen kun går gennem huden og ind i det subkutane væv, uden risiko for at ramme musklen. Dette skyldes, at afstanden fra hudens overflade til musklen er mindre end, eller lig med, længden på penkanylen. Dog er det god praksis at løfte korrekt hudfold, hvor den formodede afstand mellem hudoverflade og muskel er mindre end kanylelængden. At løfte en korrekt hudfold i abdomen fordobler næsten afstanden mellem hud og muskel. I femur er det nogle gange vanskeligt at løfte en korrekt hudfold, og den gennemsnitlige stigning i hud-til-muskel-afstanden kan kun være 20 %. Det er sjældent nødvendigt at løfte en hudfold i ballerne på grund af mængden af subkutant væv der. Når der injiceres i armen, skal hudfolden løftes af en anden end patienten, da dette er fysisk umuligt for patienten at gøre selv (2).

Gavnlige og skadelige virkninger

Hvis 4 mm penkanyler anvendes, vurderer arbejdsgruppen, at der ikke er skadelige virkninger ved ikke at løfte hudfold. Hvis den formodede afstand mellem hudoverflade og muskel er mindre end penkanylelængden, f.eks. hos personer med BMI under 18 eller sparsomt subkutant fedtlag, er der risiko for at give en intramuskulær injektion med insulin, hvis ikke der løftes hudfold trods anvendelse af 4 mm penkanyle.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 6 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Patientperspektiv

Med henblik på at belyse patientperspektivet jf. PICo: Hvilke oplevelser har voksne med diabetes (+18 år) med længde af penkanyle, skift af injektionsområder, skift af penkanyle, huddesinfektion, deling af insulindosis samt løft af hudfold ved subkutan insulin injektion blev der lavet en systematisk litteratursøgning efter kvalitative studier, se bilag 1.

Der blev identificeret et enkelt primærstudie fra USA, hvor formålet var at undersøge forståelser og holdninger til insulinbehandling hos sundhedsprofessionelle og patienter med type 2-diabetes (både nye patienter i insulinbehandling og allerede brugere af insulin) (61). I alt deltog 96 patienter og 23 sundhedsprofessionelle i individuelle interviews eller fokusgrupper. Resultaterne fra studiet peger på, at patienter foretrækker en så lille penkanyle (4 mm) som muligt i forhold til at reducere smerter, nåleangst og bekymring for at skulle injicere sig selv. Studiet er dog af arbejdsgruppen vurderet til at være af lav evidens, blandt andet på grund af uklarheder relateret til blandt andet konsistens mellem

metodologi og forskningsspørgsmål, anvendte metoder, analysemetode og repræsentation af deltagernes stemme. Se kritisk vurdering i bilag 6.

Det kvalitative studie belyser ikke patienters perspektiv på andre områder af elementerne i PICo end penkanyle længde, og patientperspektivet er dermed meget sparsomt belyst. Under litteratursøgningen blev der identificeret studier, der anvender spørgeskemaer med selv-rapporteret data til at belyse patientperspektivet. På baggrund af resultater fra de identificerede studier (60, 63, 64, 66-68) ses en tendens til, at patienter med type 1-, type 2-diabetes, normalvægtige og overvægtige ofte foretrækker at anvende korte penkanyler, da det opleves mindre smertefuldt. På en række parametre i forhold til anvendelighed og generel præference synes de korte penkanyler at have flere patientoplevede fordele. Der kan dog ikke drages endegyldige konklusioner. Se bilag 3 for sammenfattede resultater.

Sundhedsprofessionelles perspektiv

I litteratursøgningen efter kvalitative studier blev der også søgt efter sundhedsprofessionelles perspektiv på skift og længde af penkanyle, systematisk skift af injektionssteder, deling af insulindosis, løftet hudfold samt huddesinfektion forud for insulininjektion. Der blev ikke identificeret studier, som direkte omhandlede dette.

I studiet af Krall et al. (61), der er beskrevet under patientperspektiv, indgik dog også interviews med sundhedsprofessionelle i primær sektor. Interviewene viste, at sundhedsprofessionelle har varierende og ofte manglende viden om insulin injektionsteknik, f.eks. i forhold til penkanylelængde. De sundhedsprofessionelle indikerede desuden, at mindre kanylelængde er vigtig i forhold til patienters motivation for opstart af insulin.

Sammenfatning af evidens PICO 1

Kliniske retningslinjer

I forhold til PICO 1 identificerede litteratursøgningen syv internationale sæt af anbefalinger (2, 15, 76-79). Disse anbefalinger, som er fra perioden 2012 til 2023, er alle baseret på den samme store internationale undersøgelse af nuværende praksis, nemlig den fjerde Injection Technique Questionnaire (ITQ) undersøgelse (3).

Undersøgelsen, der blev gennemført fra februar 2014 til juni 2015, inkluderede 13.289 insulin-injicerende patienter med diabetes fra 42 lande. De første anbefalinger fra undersøgelsen blev udarbejdet af Frid et al. i 2016 (2), og er beskrevet metodisk i publikationen ”New Insulin Delivery Recommendations”, som blev udgivet i *Mayo Clinic Proceedings (2)*. Disse anbefalinger danner en del af evidensgrundlaget for denne kliniske retningslinje.

To sæt anbefalinger, der blev udarbejdet før 2016 af nationale fora for injektionsteknik og terapi i Indien og Sydafrika (77, 79) blev ikke vurderet relevante, da de bygger på ældre litteratur.

De nyeste sæt af anbefalinger (78) fra Indien og Bahendeka et al., 2019 (76), som er tilpasset lav- og mellemindkomstlande, samt *The UK & IRE Injection and Infusion Technique Recommendations* fra 2020 (15), bygger på de originale anbefalinger fra 2016 af Frid et al.(2), men mangler en beskrivelse af metoden. Disse nyere anbefalinger blev derfor heller ikke vurderet anvendelige.

Systematiske reviews

I relation til det fokuserede spørgsmål om tilsigtet absorption og virkning af insulin, herunder om hvilken penkanyle længde, der bør anvendes til at injicere insulin subkutant i PICO 1, blev der i litteratursøgningen identificeret et enkelt systematisk review (80). Formålet med det systematiske

review var at syntetisere den bedste evidens for den mest passende penkanylelængde med vurdering af glykæmiske ændringer og/eller injektionskomplikationer blandt to grupper, voksne og børn med diabetes. Seks studier indgik i reviewet: tre RCT'er (65, 81, 82) alle med voksne patienter med diabetes, en metaanalyse (83) af tre studier med voksne og to studier med børn samt to kohortestudier, som begge kun inkluderede børn. De inkluderede studier er fra perioden 1999-2010. På grund af stor variabilitet i population og metode var det ikke muligt at udarbejde en metaanalyse med forest plot. De inkluderede studier havde alle meget små sample sizes. Alle studier, der inkluderede voksne patienter med diabetes, indgår allerede i anbefalingerne fra Frid et al. (2). Arbejdsgruppen har yderligere identificeret et nyt systematisk review med en metaanalyse fra 2024 (49) til at besvare det fokuserede spørgsmål om tilsigtet absorption og virkning af insulin, herunder forebyggelse af lipodystrofi. Reviewet havde til formål at vurdere den potentielle sammenhæng mellem lipohypertrofi og glykæmisk kontrol samt insulindosering hos patienter med diabetes. I dette systematiske review indgik 37 studier. De fleste af de inkluderede undersøgelser var tværsnitsstudier (35) og single-center (24 undersøgelser). Kun to studier var prospektive og kvasi-eksperimentelle. Fem studier omfattede kun personer med type 1-diabetes, 11 med type 2-diabetes. Patienter med begge typer diabetes deltog i 20 studier, og en undersøgelse rapporterede ikke oplysninger om diabetestype. Tre undersøgelser fokuserede på børn.

Udførte metaanalyser viste, at patienter med lipohypertrofi sammenlignet med dem uden lipohypertrofi var mere tilbøjelige til at opleve uforklarlig hypoglykæmi (pOR [95% CI] = 6,98 [3,30-14,77]), samlet hypoglykæmi (pOR [95% CI] = 6,65 [1,37] -32,36]) og glykæmisk variabilitet (pOR [95 %CI] = 5,24 [2,68-10,23]). Patienter med lipohypertrofi havde også højere HbA1c (MD [95 % CI] = 0,55 [0,23-0,87] %) og øget dagligt insulinforbrug (MD [95 % CI] = 7,68 IE [5,31-10,06]) (49).

En metaanalyse med fire tværsnitsstudier viste en sammenhæng mellem injektion i område med lipohypertrofi og glykæmisk variabilitet (OR [95% CI] = 5,24 [2,68-10,23]). Forfatterne konkluderede dog, at der ikke kan vises en kausal årsagssammenhæng, og derfor kan der være mange andre faktorer, der påvirker estimatet.

Primære studier

Der blev ved litteratursøgningen udført af arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje i relation til PICO 1 identificeret fem primære studier, som ikke er inkluderet i anbefalingerne af Frid et al.(2, 52-56). Disse beskrives under det samlede evidensgrundlag.

Det samlede evidensgrundlag for besvarelse af om tilsigtet absorption og virkning af insulin, herunder forebyggelse af lipodystrofi ved subkutan insulininjektion hos voksne med diabetes, består derfor af et sæt internationale, konsensusbaserede og praktiske anbefalinger for injektion af insulin publiceret i 2016, ”New Insulin Delivery Recommendations”, publiceret i Mayo Clinic Procedings (2), et systematisk review (49) samt fem primære studier (52-56).

Følgende fokuserede spørgsmål er forsøgt besvaret: 1) Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske område? 2) Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutant i et bestemt område på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning? 3) Hvilken penkanyle længde bør der anvendes til at injicere insulin subkutant? 4) Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion? 5) Bør insulindosis deles i flere injektioner? og 6) Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?

Anbefalingerne af Frid et al. (2) er, som tidligere beskrevet baseret på en stor international undersøgelse af nuværende praksis og er resultaterne af den fjerde Injection Technique Questionnaire (ITQ) undersøgelse gennemført mellem februar 2014 og juni 2015 med 13.289 insulininjicerende patienter med diabetes fra 42 lande. Anbefalingerne er herefter undersøgt og udarbejdet af 183 diabeteseksperter fra 54 lande ved Forum for Injection Technique og Terapi: Expert Recommendations (FITTER) workshop afholdt i Rom, Italien, i 2015.

Anbefalingerne er vurderet af arbejdsgruppen til denne kliniske retningslinje ud fra AGREE II instrumentet og fundet anvendelig (se bilag 6).

Der er i forbindelse med udarbejdelse af anbefalingerne af Frid et al. (2) udført en omfattende litteratursøgning fra 2008-2015 i fire store databaser, MEDLINE, Embase, PubMed og Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) og efterfølgende en systematisk gennemgang af 368 artikler, hvoraf 254 blev udvalgt til at indgå i anbefalingerne.

Panelet anvendte en tidligere anvendt skala til at klassificere styrken af hver anbefaling: A = anbefales stærkt, B = anbefales, og C = uløst problem. Til klassificering af graden af videnskabelig støtte til hver anbefaling brugte de følgende skala: 1 = mindst en stringent udført undersøgelse, der er peer-reviewed og publiceret (ekskluderer observationsstudier); 2 = mindst en observationel, epidemiologisk eller befolkningsbaseret offentliggjort undersøgelse; og 3= ekspertkonsensus med udtalelse baseret på bred patientoplevelse.

Konklusionerne i ”New Insulin Delivery Recommendations” fra Mayo Clinic Proceedings (2) er, at:

1. Lipohypertrofi er en hyppig behandlingskomplikation, der har stor betydning for insulinabsorptionen. Injektion af insulin bør derfor ikke gives i områder med lipohypertrofi. Ved systematisk skift af injektionsted inden for den samme anatomiske region nedsættes risikoen for dannelse af områder med lipohypertrofi (A2).
2. Hvorvidt henholdsvis human og analog insulin bør injiceres subkutant i et bestemt område på kroppen, konkluderes det, at humant insulin (hurtigtvirkende og blandingsinsulin) bør injiceres i abdomen, fordi absorptionen er hurtigst der (A1). Langtidsvirkende og hurtigtvirkende analoger kan injiceres i de anbefalede anatomiske regioner. Absorptionshastigheder har ikke vist sig at være stedspecifikke (A2).
3. Hvis der er risiko for natlig hypoglykæmi, bør langtidsvirkende humaninsulin og blandingsinsuliner med langtidsvirkende humant insulin gives i ballen eller i femur, hvor optagelsen foregår langsommere, såfremt insulinen gives til aften. Desuden konkluderes det i retningslinjerne, at de korteste penkanyler (i øjeblikket 4 mm penkanyler), som injiceres i en 90° vinkel, er sikre, effektive og mindre smertefulde og bør være førstevalget til alle patientkategorier. Intramuskulære injektioner bør undgås, især med langtidsvirkende insulin, fordi det kan resultere i alvorlig hypoglykæmi (A1).
4. Der kan være en sammenhæng mellem genbrug af nåle og lipodystrofi, selvom en årsagssammenhæng ikke er endelig videnskabelig bevist. Der er fundet en sammenhæng mellem genbrug af nåle og injektionssmerte og blødning. Genbrug af nåle frarådes derfor (A2).
5. For at undgå smerte kan større insulin doser deles for at reducere volumen (A3).
6. Yderligere konkluderer retningslinjen, at løft af hudfold afhænger af nålelængde, BMI og injektionssted. De fandt, at hvis en 4 mm penkanyle anvendes ved meget tynde voksne, bør der foretages løft af hudfold (A1).

Vi henviser til anbefalingerne i Frid et al. (2) for gennemgang af inkluderede primærstudier, der støtter op om hver enkelt anbefaling.

Derudover består evidensgrundlaget af de fem primære studier identificeret ved den systematiske litteratursøgning udarbejdet af arbejdsgruppen til denne retningslinje. Studierne gennemgås nedenfor.

Arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje har yderligere kritisk vurderet de eksperimentelle studier, der indgår som basis for anbefalingerne med relevante checklister fra hhv. JBI (RCT- og ikke-RCT-studier) og med ”Quality assessment standard for a cross-over study” (48). Der er lavet extractions af de til anbefalingerne inkluderede studier. Se bilag 6.

Resultater fra de primære studier er beskrevet narrativt nedenfor. Det har ikke været muligt at foretage metaanalyser på outcomes. Studiernes formål, interventioner, outcomes og rapporterede data for de fem studier er meget forskellige, men resultaterne fra studierne understøtter anbefalingerne af Frid et al. Ingen resultater er modsatrettede.

Beckley et al. fra 2013 (52) er et observationelt studie fra Israel med 9 personer med type 2-diabetes i insulinbehandling (alder ukendt), som har injiceret insulin i min 12 mdr. med samme dosis inden for de seneste 30 dage. Deltagerne blev bedt om at injicere alle insulindoser (ukendt insulin) i abdomen i 14 dage og derefter injicere i overarm (3 patienter) og femur (6 patienter) de næste 14 dage og foretage blodglukose målinger som vanligt. Outcome var mean absolut difference i daglige blodsukkerkoncentrationer mellem abdomen og ethvert andet injektionssted med samme hyppighed som tidligere instrueret. Mellem abdomen og ethvert andet injektionssted fandt man en gennemsnitlig forskel (mean difference) i blodsukkerkoncentrationen på 23,6 mg/dL (SD: ±19,8 mg/dL). For patienter, der valgte at injicere insulin i overarmen i anden periode (efter første 14 dage), var den gennemsnitlige forskel i blodsukkerkoncentrationen mellem injektionssteder 39,5 mg/dL (SD: ±11,3 mg/dL), og for dem, der valgte at injicere i femur, var den gennemsnitlige forskel 15,6 mg/dL (SD: ±18,7 mg/dL). Konklusionen var, at når patienter skiftede fra abdomen til et af de to andre injektionssteder, faldt deres blodsukkerkoncentrationer så meget som 51 mg/dL eller steg så meget som 46,9 mg/dL. Det var uklart, om disse fluktuationer skyldtes farmakokinetiske ændringer, injektionsteknik, kort observationstid eller en anden uforklarlig årsag. Studiet er vurderet til at have meget alvorlige risk of bias, baseret på design, manglende blinding og inkomplette outcome data.

Trimble et al., 2014 (55) er et Canadisk studie, hvor formålet var at undersøge påvirkningen af anatomisk område og injektionsteknik på absorption af insulin hos ældre. Tyve ældre insulin-naive forsøgspersoner (alder 80±1 år; 7 kvinder, 13 mænd; BMI 29±1 kg/m2; diabetes varighed 11±2 år; A1C 7,1 ±0,2 % [54±2 mmol/mol]) indgik i undersøgelsen. Forskeren, der administrerede clamps, (se i definitioner) og teknikeren, der indsamlede data, var begge blindede.

Forsøgspersonerne gennemgik tre 360 minutters euglykæmisk glucoseclamp undersøgelser i tilfældig rækkefølge. I hver blev 0,1 enheder/kg insulin lispro (Humalog; Eli Lilly, Indianapolis, IN) administreret subkutant under anvendelse af en 5 mm nål. I to undersøgelser blev insulin givet 6,0 cm fra navlen med enten løftet hudfold eller ingen hudløft. I den tredje blev insulin injiceret ind i overarmen uden hudløft.

Konklusionen var, at insulin absorberes lige godt fra ydersiden af overarmen som abdomen hos ældre personer med diabetes, og at absorptionen ikke modificeres af injektionsteknikken. Studiet er pga. design (observationelt studie uden kontrolgruppe), lille sample size og manglende transparens i beskrivelse af analyser vurderet til at have alvorlige risk of bias.

Nosek et al.2014 (56) er et tysk single center studie randomiseret cross-over open label studie. I studiet modtog 20 raske forsøgspersoner enkeltstående subkutane doser af IDeg i lår, mave og overarm. Forsøgspersonerne var raske mænd eller kvinder i alderen 18–55 år med en body mass index (BMI) på 18,0–27,0 kg/m² og faste plasmaglukosekoncentrationer på ≤6,0 mmol/L (≤108 mg/dL). Vigtige eksklusionskriterier for deltagelse i studiet omfattede brug af receptpligtig medicin inden for 3 uger før screening, brug af ikke-receptpligtig medicin (herunder håndkøbsmedicin, ikke-rutinemæssige vitaminer og naturlægemidler) inden for 3 uger før screening samt rygning. Resultaterne viste, at den totale eksponering og maksimale serumkoncentration var lidt højere ved injektion i mave og overarm sammenlignet med lår, men der var ingen statistisk forskel mellem mave og overarm. Den glucosesænkende effekt var ens på tværs af injektionssteder. Simuleringer viste en flad og stabil IDeg-eksponering og effekt uafhængigt af injektionsområde. Konklusionen var, at IDeg kan administreres i lår, overarm eller mave uden at påvirke absorption eller effekt i steady state.

Høvelmann et al., 2017 (54) er et tysk/dansk randomiseret, åben label, crossover-studie med inklusion af 21 raske mandlige forsøgspersoner. Forsøgspersonerne fik en enkelt injektion af hurtigt virkende insulin ved fem forskellige besøg: 0,2 U/kg subkutant i abdomen, overarm og femur, intramuskulært i femur og 0,02 U/kg intravenøst. Blodprøvetagning for farmakokinetik blev udført før indgivning af dosis og hyppigt derefter indtil 12 timer efter indgivning af dosis (8 timer efter intravenøs administration). ”Onset of appearance” (~3 min), tid til 50 % af maksimal koncentration (t tidlig, 50 % Cmax; ~20 min)

og tid til maksimal koncentration (tmax; ~55 min) var alle ens mellem injektionsregioner. Tidlig eksponering inden for de første 2 timer efter injektion (AUCIAsp,0–1t og AUCIAsp,0–2t) såvel som maksimal koncentration (Cmax) var sammenlignelige for abdomen og overarm, men var ~25% lavere for femur, som tidligere set for andet måltids insulinprodukter. Den samlede eksponering (AUCIAsp,0–t) var ens for abdomen, overarm og femur, og absolut biotilgængelighed var ~80% efter subkutan administration af det hurtigtvirkende aspart i alle tre injektionsregioner. Forfatterne konkluderer, at den aktuelle undersøgelse understøtter de ultrahurtige farmakokinetiske karakteristika ved hurtigvirkende aspart på tværs af forskellige injektionsregioner med administration i abdomen og overarm, dvs. tidlig eksponering og max koncentration var lavere i femur end for abdomen og overarm. Flere af forskerne i studiet er enten fondet eller ansat af Novo Nordisk, som også har støttet studiet økonomisk. Studiet er vurderet med alvorlig risiko for bias pga. manglende beskrivelse af randomiseringsprocessen samt manglende blinding. Studiet er udført på raske personer, hvor der kan være risiko for manglende overførbarhed og uklarhed om alle outcomedata er rapporteret.

Santosa et al., 2018 (53) er et indonesisk kontrolleret randomiseret studie, foretaget med blok-randomisering med inklusion af 71 patienter, hvoraf 60 patienter (15 i hver gruppe) gennemførte studiet. De inkluderede patienter var > 40 år med type 2-diabetes, 45% var kvinder. Patienterne havde normal kropsvægt og havde haft sygdommen i mere end 10 år. Patienter med komplikationer som neuropati, retinopati eller nefropati blev ekskluderet fra studiet. Der blev administreret hurtigtvirkende insulin med en lægeordineret dosis (ca. 8,3 IE) ved injektion på fire forskellige områder: abdomen, overarmen, ballen og femur. Administrationen var 0 minutter (sammen med måltider), 10 minutter, 20 minutter og 30 minutter før måltid. To timers postprandiale glukoseniveauer blev målt ved anvendelse af et glucometer. Der blev fundet forskelle i postprandiale glukoseniveauer hos forsøgspersonerne, som fik injektionerne i abdomen, overarm, femur og balle ($p < 0,05$). Der blev ligeledes fundet forskelle i postprandiale glukoseniveauer hos personer med diabetes, som fik insulininjektioner 0, 10, 20 og 30 minutter før måltid ($p < 0,05$). Den mest effektive optagelse ved subkutan injektion af hurtigvirkende insulin blev fundet ved injektion i abdomen i forhold til overarm, femur og balle på tidspunkt 0 før måltid ($p < 0,05$) hos patienter med type 2-diabetes. Studiet er vurderet med alvorlig risiko for bias. Det er uklart, hvordan, og om der er foregået en ægte randomisering og om allokering har været blindet. Det er ligeledes uklart om baseline har været ens i begge grupper. Patienterne har været blindet, men det har behandlerne ikke – uklart om de, der har foretaget analyserne, har været blindet. Patienterne blev ikke analyseret i forhold til de grupper de blev randomiseret til.

Sammenfatning af PICO 2

PICO 2: Forebyggelse af infektion

Hvilken evidens findes for at forebygge infektion ved indstiksstedet ved subkutan insulin injektion hos voksne med diabetes?

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospitaler, i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem?

Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsprofessionelle i primærsektor er ofte i tvivl, om de skal foretage huddesinfektion hos voksne personer med diabetes i eget hjem eller på bosteder og plejehjem. Det har været god praksis at anbefale personer med diabetes udelukkende at udføre håndhygiejne forud for injektion af insulin i eget hjem.

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

7. ↑ Svag anbefaling: Overvej at skifte penkanyle ved hver insulininjektion for at forebygge og undgå infektion.

Ad anbefaling 7

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Kvaliteten af den inkluderede evidens er vurderet lav.

Konsensusbeslutningen af Frid et al. (2) er baseret på flere surveys og et enkelt RCT med 45 patienter af ringe kvalitet med alvorlige risiko for bias (se appendix 8 i Frid et al.(2)).

Det identificerede systematiske review (69) med 25 studier inkluderet, både deskriptive og få eksperimentelle studier, blev kritisk vurderet ud fra AMSTAR 2 (50) af to reviewere uafhængigt af hinanden og fundet med alvorlig risiko for bias. Der er i studiet initialt udarbejdet en metaanalyse med fem studier inkluderet, tre tværsnitsstudier og to RCT'er til at besvare det fokuserede spørgsmål om sammenhængen mellem genbrug af penkanyler og infektion ved injektion af insulin. Der er ikke udarbejdet en protokol forud for reviewet. Der er ikke argumenteret for inklusion af deskriptive undersøgelser i reviewet, ej heller for inklusion af tværsnitsundersøgelser inkluderet i metaanalysen og påvirkningen af dette på estimatet. Forfatterne har ikke diskuteret, analyseret eller udarbejdet funnelplot i forhold til publikation bias.

Alle fem studier er vurderet som værende af dårlig kvalitet pga. alvorlig risiko for bias (design, manglende blinding, små sample sizes). I et (84) af de to RCT-studier er der brugt sprøjte og kanyle, hvor denne kliniske retningslinje undersøger penkanyler, og der kan derfor være risiko for manglende overførbarhed.

Der blev yderligere identificeret et primærstudie, et kohortestudie med 100 patienter inkluderet, af Wareham-Mathiassen (74). Studiet er ved den kritiske vurdering vurderet som værende uden alvorlige bias.

Arbejdsgruppen for denne retningslinje har derfor baseret anbefalingen på basis af en enkelt udarbejdet metaanalyse (sensitivitetsanalyse), hvor de tre tværsnitsstudier er ekskluderet og kun to RCT'er inkluderet. Begge er små studier vurderet til dårlig kvalitet. Tiltroen til kvaliteten af estimatet fra de to RCT-studier er meget lav pga. alvorlig risiko for bias, dårlig beskrivelse af randomisering og allokering, manglende blinding i et studie, upræcist estimat (meget bredt konfidensinterval) og substantiel heterogenitet. Samt et større kohortestudie, dog uden alvorlige bias (74).

Rationale

Arbejdsgruppens anbefaling i relation til at overveje at foretage skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion for at undgå infektion er baseret på anbefaling fra Frid et al. (2)samt et systematisk review med en metaanalyse fra 2016 (69). Metaanalysen er baseret på fem studier (69, 85-89) , i alt 430 patienter, hvoraf 67 patienter var børn med en gennemsnitsalder 15 år. De inkluderede studier er alle vurderet til at have alvorlige risiko for bias. Tre studier er tværsnitsstudier og to er RCT (77 patienter) og et af RCT-studierne anvendte ikke penkanyle men sprøjte og kanyle. Metaanalysen med de fem inkluderede studier viste ingen forskel i tegn på infektion ved hhv. genbrug af pen- og sprøjtekanyle og skift af pen- og sprøjtekanyle (risk difference: -0,000 [CI 95%: -0,12-0,11], p=0,99). Der blev vurderet substantiel heterogenitet (I^2 = 66%).

Arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje har udarbejdet en sensitivitetsanalyse med inklusion af de to RCT-studier der var inkluderet i Zabaleta et al. (69) metaanalyse med 77 voksne patienter inkluderet, som heller ikke viste forskel i tegn på infektion ved hhv. skift af penkanyle og sprøjtekanyle og genbrug af pen- og sprøjtekanyle (risk difference: -0,03 [CI 95%: -0,39-0,33], p=0,87). Det blev fundet substantiel heterogenitet (I^2 = 84%). Det skal pointeres, at i denne sensitivitets analyse indgik to RCT-studier, men i det ene studie blev der anvendt sprøjte og kanyle og ikke penkanyle.

Anbefalingen fra Frid et al. (2) er, at der bør foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion (A2), hvilket er baseret på flere surveys og et enkelt RCT af ringe kvalitet pga. alvorlige risiko for bias (69). I studiet var 45 patienter inkluderet (se appendix 8 i Frid et al.). Anbefalingen er yderligere baseret på en konsensusbeslutning blandt 183 diabeteseksperter fra 54 lande.

Derudover er arbejdsgruppens svage anbefaling i denne kliniske retningslinje baseret på et studie af Wareham-Mathiassen et al., 2022 (74) med 100 personer inkluderet, 50 patienter med diabetes og 50 patienter i en kontrolgruppe, hvor patienterne var raske. Undersøgelsen havde til formål at karakterisere hudmikroflora på injektionssteder og etablere mikrobiel kontaminering af brugte pen-injektorer og kanyler. Det andet mål var at evaluere risikoen for infektioner under typiske og gentagne subkutane injektioner. Analyse af brugte pen-injektorer afslørede ubetydelig kontaminering, uanset om den blev indsamlet fra professionel administration på en hospitalsafdeling eller i patienternes hjem. Forfatternes konklusion var dog, at deltagere med diabetes havde signifikant flere anaerobe bakterier samt flere bakterier på femur sammenlignet med kontroller. Analyse af injektionssted gennem prøvetagning, og mikroskopi viste sparsom og inkonsekvent mikroflora domineret af interpersonel variation. De konkluderede, at den mikrobielle forurening af pen-injektorer under tilsigtet brug og genbrug er uden betydning. Dog anbefaler de ikke genbrug af penkanyler, fordi kanylerne ikke er konstrueret til genbrug.

Gavnlige og skadelige virkninger

Der synes ikke at være direkte skadelige virkninger ved at anbefale kanyleskift ved hver injektion af insulin, hvorimod genbrug (afhængig af genbrugs frekvens) af kanyler ved injektion af insulin synes at have en sammenhæng med lipodystrofi (20, 71). Penkanyler er fra producenten lavet til engangsbrug og bør være sterile ved brug, hvilket ikke lader sig gøre ved genbrug. Nuværende kanyledesigns fysiske dimensioner mangler robusthed til flere injektioner uden øget risiko for vævsskade (74). Ekspertgruppen bag Frid et al. (2) finder fordelene ved penkanyle skift ved hver injektion større end de skadelige virkninger.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 7 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospitaler, i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem?

8. Konsensusanbefaling. Det er god praksis, at personale foretager huddesinfektion forud for injektion af insulin, når det foregår på hospitaler, i borgerens eget hjem, på bosteder eller plejehjem.

Huddesinfektion reducerer sandsynligvis risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhuden, selv om de infektionsfremkaldende mikroorganismer ofte stammer fra borgerens normalflora og derfor udgør en mindre risiko.

9. Hvis personen med diabetes selv injicerer insulin i eget hjem, er anbefalingen, at det *ikke er god praksis rutinemæssigt* at desinficere før injektion.

Huden hvor injektionen gives, bør være ren, og at hænderne ligeledes bør være rene. Hvis huden findes uren, er det god praksis, at der foretages desinfektion.

Ved desinfektion bruges ethanolbaseret alkohol 70-85 v/v%.

Ad anbefaling 8-9

Litteratur og evidensgennemgang

Kvalitet af evidens

Praksisanbefalingerne for desinfektion før injektion af insulin fra Frid et al. (2) er baseret på konsensus blandt 183 diabetes eksperter fra 54 lande samt en anbefaling fra Statens Serum Institut. Anbefalingerne af Frid et al. fra 2016 (2) er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE 2-instrumentet. Se bilag 6. og fundet med Samlet bedømmelse: En samlet score på 5. Bedømmelsen af de enkelte domæner blev vurderet til: Samlet bedømmelse af domæne 1 på 89 %, domæne 2 på 61%, domæne 3 på 60%, domæne 4 på 92 %, domæne 5 på 35%, og domæne 6 på 92%.

Der er ikke fundet videnskabelige studier, der kan understøtte anbefalingerne i forhold til desinfektion før injektion af insulin på hhv. hospital, plejehjem og bosteder eller i borgerens eget hjem.

Rationale

Arbejdsgruppens konsensusanbefaling for desinfektion af huden før injektion af insulin på hospital er baseret på en anbefaling fra Frid et al., 2016 (2) (A2) samt en anbefaling fra Statens Seruminstitut (23). Der er ingen videnskabelig evidens bag hverken anbefalingen fra Frid et al. eller fra Statens Seruminstitut. Der er meget forskellige praksisser og holdninger i forhold til desinfektion før injektion blandt sundhedsprofessionelle, og der er derfor brug for en anbefaling, der kan ensrette brug af desinfektion før injektion af insulin.

Anbefalingen fra Frid et al. (2) er konsensusbesluttet af 183 eksperter (læger, sygeplejersker og undervisere) fra 54 lande (se bilag 6).

Konsensusanbefalingen for, at borgeren ikke bør desinficere før injektion af insulin i borgerens eget hjem, er baseret på anbefalingen fra Frid et al. (2) (A3) og en anbefaling fra Statens Serum institut(23), og ved begge anbefalinger er der manglende evidens.

Gavnlige og skadelige virkninger

Arbejdsgruppen vurderer, at de gavnlige virkninger ved, at personale desinficerer huden før injektion af insulin, når injektionen gives på hospital, bosteder plejehjem eller borgerens eget hjem, sandsynligvis er større end de skadelige virkninger, fordi desinfektion sandsynligvis reducerer risikoen for indføring af bakterier i vævet i underhuden. Der er dog ikke fundet evidens, der understøtter dette.

Desinfektion af huden før injektion kan betyde en øget omkostning for kommunerne.

Det kan være en byrde for personer med diabetes, at der skal foretages desinfektion før injektion af insulin, fordi de får mange injektioner dagligt, og huden kan være sart. Bl.a. har personer med

diabetes en øget tendens til at få bakterielle infektioner og svampeinfektioner (90). Derudover er der en økonomisk omkostning ved at desinficere.

I borgerens eget hjem stammer de infektionsfremkaldende mikroorganismer ofte fra borgerens normalflora og udgør derfor en mindre risiko.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 8-9 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Patientperspektiv og sundhedsprofessionelles perspektiv

Der blev ikke identificeret kvalitative undersøgelser af patienters og sundhedsprofessionelles perspektiv til at understøtte anbefalingerne i PICO 2.

Sammenfatning af evidens PICO 2

Kliniske retningslinjer

Ved litteraturgennemgangen for at finde studier til at besvare PICO 2, blev der som ved PICO 1 fundet 7 internationale sæt af anbefalinger. Som beskrevet i PICO 1 baseres anbefalingerne i denne kliniske retningslinje på anbefalingerne af Frid et al., 2016 (2). Følgende fokuserede spørgsmål er besvaret: Hvilken evidens findes for at forebygge infektion ved indstikssted ved subkutan insulin injektion hos voksne med diabetes? 1) Bør der foretages skift af kanyle ved hver ny insulininjektion? 2) Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin i borgernes eget hjem eller på bosteder og plejehjem?

Anbefalingerne fra Frid et al. (2) er, som tidligere nævnt, baseret på en stor international undersøgelse af nuværende praksis inden for injektionsteknik. De stammer fra den fjerde Injection Technique Questionnaire (ITQ), som blev gennemført mellem februar 2014 og juni 2015 og involverede 13.289patienter med diabetes, der bruger insulin, fra 42 forskellige lande. Efterfølgende blev disse anbefalinger gennemgået og udarbejdet af 183 diabeteseksperter fra 54 lande på Forum for Injection Technique og Terapi: Expert Recommendations (FITTER) workshop, der fandt sted i Rom, Italien, i 2015.

Arbejdsgruppen bag denne kliniske retningslinje har vurderet anbefalingerne ved hjælp af AGREE II-instrumentet og fundet dem anvendelige (se bilag 6). Anbefalingerne blev vurderet til en samlet score på 5. Bedømmelsen af de enkelte domæner blev vurderet til: Samlet bedømmelse af domæne 1 på 89 %, domæne 2 på 61%, domæne 3 på 60%, domæne 4 på 92 %, domæne 5 på 35%, og domæne 6 på 92%.

For at udarbejde anbefalingerne foretog Frid et al. (2) en omfattende litteratursøgning i perioden 2008-2015 i fire store databaser: MEDLINE, Embase, PubMed og Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Denne søgning resulterede i en systematisk gennemgang af 368 artikler, hvoraf 254 blev udvalgt til at indgå i anbefalingerne.

Panelet brugte en tidligere anvendt skala til at vurdere styrken af hver anbefaling: A = stærkt anbefalet, B = anbefalet, og C = uløst problem. For at vurdere det videnskabelige grundlag for hver anbefaling anvendte de følgende skala: 1 = mindst én stringent peer-reviewet og publiceret undersøgelse (eksklusive observationsstudier), 2 = mindst én offentliggjort observationel,

epidemiologisk eller befolkningsbaseret undersøgelse, og 3 = ekspertkonsensus baseret på omfattende patientoplevelser.

Konklusionerne i "New Insulin Delivery Recommendations" fra Mayo Clinic Proceedings (3) I forhold til fokuserede spørgsmål i PICO 2 er:

> Huden hvor injektionen gives, bør være ren, og at hænderne ligeledes bør være rene. Hvis huden findes uren, bør der foretages desinfektion. (A2)
>
> Der bør foretages skift af penkanyle ved hver ny insulin injektion. Pennåle bør kun bruges én gang. De er ikke længere sterile efter brug(A2)
>
> Der bør udføres desinfektion af huden før injektion af insulin på hospital og plejehjem (A2)
>
> Desinfektion er ikke påkrævet, hvis injektioner gives i ikke-institutionelle omgivelser, såsom hjem, restauranter og arbejdspladser. (A3)

Vi henviser til anbefalingerne i Frid et al. (2) for gennemgang af inkluderede primærstudier, der støtter op om hver enkelt anbefaling

Systematiske reviews

Ved litteraturgennemgangen blev der identificeret et enkelt systematisk review (69) fra Spanien med 25 studier inkluderet. Ni studier af forskellige designs, tværsnitsstudier, - og eksperimentelle studier med både børn og voksne, i alle aldre og køn, med og uden diabetes og fra alle settings, administreret af enten patienter eller sundhedsprofessionelle kunne pooles. Formålet med det systematiske review var at identificere, kritisk vurdere og opsummere evidensen i forhold til sikkerhed ved genbrug af nåle til subkutan insulininjektion. Studiet har således poolet data fra både børn og voksne og inkluderet både RCT'er, ikke-RCT'er og deskriptive undersøgelser. Kun studier, der undersøgte sammenhængen mellem genbrug af nåle og adverse effects, som infektionstegn på injektionssteder, lipodystrofi, oplevelse af smerte og dårligt kontrolleret glukoseniveau, blev inkluderet i reviewet.

Da målgruppen i denne kliniske retningslinje er voksne > 18 år, og der både indgår tværsnitsstudier og studier med børn inkluderet i metaanalyser i det systematiske review, har vi ikke kunne basere anbefalinger i denne kliniske retningslinje på de udarbejdede metaanalyser i det systematiske review. To RCT-studier indgik i en metaanalyse sammen med tre tværsnitsstudier i undersøgelsen om genbrug af nåle og infektion. Det ene RCT-studie (88) er inkluderet i den adapterede anbefaling fra Frid et al., 2016 (2). I det andet RCT-studie fra 1989 (84), blev der brugt kanyle og sprøjte og ikke penkanyler, som undersøges i denne retningslinje.

Det samlede evidensgrundlag i relation til besvarelse af PICO 2 om forebyggelse af infektion i forbindelse med injektion af insulin med penkanyle hos patienter med diabetes, består derfor af et sæt internationale, konsensusbaserede og praktiske anbefalinger for injektion af insulin fra 2016, ”New Insulin Delivery Recommendations”, publiceret i Mayo Clinic Procedings (2) og et primær studie (74) identificeret ved en litteratursøgning af arbejdsgruppen fra 2013 frem til august 2023, og som ikke er inkluderet i anbefalingerne fra Frid et al.(2).

Primære studier

Resultater af primære studier er beskrevet narrativt. Der blev kun identificeret et enkelt studie ved litteratursøgningen foretaget af arbejdsgruppen, hvorfor det ikke var muligt at udføre metaanalyse.

Dette danske studie af Wareham-Mathiassen (74) havde til formål at karakterisere hudens mikroflora ved injektionssteder og undersøge mikrobiel kontaminering af brugte peninjektorer og nåle. Det andet mål var at evaluere risikoen for infektioner ved typiske og gentagne subkutane injektioner med samme

penkanyle. To grupper (gruppe A og B) på 25 deltagere med type 2-diabetes (n = 50) og tilsvarende grupper af alders- og kønsmatchede (3 år) kontrolpersoner (n = 50) blev inkluderet i henholdsvis marts-juni og november 2020 (total n = 100). Gruppe A bestod af 28 mænd og 22 kvinder i alderen 63,7 ±11,5 år og BMI 31,0 ±6,0 kg/m^2 for deltagerne med diabetes i alderen 63,2 ±11,08 år og BMI 25,0 ±3,7 kg/m^2 af patienter uden diabetes (kontroller). Gruppe B bestod af 22 mænd og 28 kvinder parvis fra (alder 65,65 ±15,73 år, BMI 31,5 ±6,9 kg/m^2) og kontroller (alder 64,12 ±15,38 år, BMI 25,8 ±5,5 kg/m^2). Patienterne blev inkluderet, og der blev foretaget tapestrips og hudpodninger fra abdomen og femur for hudmikroflora. Brugte peninjektorer og penkanyler blev indsamlet efter hjemmebrug og fra hospitalet af sundhedsprofessionelle og blev analyseret ved conventional culture, matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight, mass spectrometry, confocal laser scanning microscopy og 16S/ITS high throughput sequencing. En matematisk model simulerede risikoen for nåle kontaminering gennem injektioner.

Konklusionen var, at den mikrobielle forurening af peninjektorer under tilsigtet brug og genbrug er uden betydning. Det kan dog ikke anbefales at genbruge nåle, da nuværende nåledesigns fysiske dimensioner mangler robusthed til flere injektioner uden øget risiko for vævsskade.

Deltagere med diabetes havde signifikant flere levedygtige og anaerobe bakterier sammenlignet med kontrolpersoner, hvilket kan sige noget om vækstforhold for mikrofloraen på huden hos disse deltagere med diabetes.

Studiet er kritisk vurderet af arbejdsgruppen og fundet med lav risiko for bias.

6. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. METODEHÅNDBOGEN Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. 3 ed: Sundhedsstyrelsen; 2017.
2. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1231–55, doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010.
3. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1224–30, doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.012.
4. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Population Parameters and Injection Practices. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1212–23, doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.011.
5. Consortium ANS. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017.
6. Insulin medicin.dk2023 [updated 2023; cited 2023 01092023]. Available from: https://min.medicin.dk/laegemiddelgrupper/Grupper/315279.
7. Diabetes Vf. Insulin og type 2-diabetes www.videncenterfordiabetes.dk: Videncenter for Diabetes; 2024 [updated 10. juli 2023; cited 2024 14.03.2024]. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-2-diabetes/behandling/insulin.
8. Diabetesforeningen. Diabetestal 2023 [Available from: https://www.diabetestal.nu/.
9. Diabetes Vf. Injektion af insulin: Videncenter for Diabetes; 2023 [updated 02032021; cited 2023 01092023]. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-1-diabetes/behandling/insulin/injektion-af-insulin.
10. Hirsch LJ, Strauss KW. The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. Clinical Diabetes. 2019;37(3):227–33, doi: 10.2337/cd18-0076.
11. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab. 2010;36 Suppl 2:S3–18, doi: 10.1016/s1262-3636(10)70002-1.
12. Retningslinjer CfK. Injektion af insulin til voksne med diabetes. www.cfkr.dk: Center for Kliniske Retningslinjer; 2015.
13. Pandya N, Losben N, Moore J. Optimizing insulin delivery for patients with diabetes. Geriatr Nurs. 2018;39(2):138–42, doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.11.007.
14. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin. 2010;26(6):1519–30, doi: 10.1185/03007995.2010.481203.
15. Technique TUFIFfI. The UK & IRE Injection and Infusion Technique Recommandations 5th Edition II December 2020. http://fit4diabetes.com/ireland/: The UK & FIT Ireland Forum for Injection Technique; 2020. p. 18.
16. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites--measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. Diabetes Technol Ther. 2014;16(12):867–73, doi: 10.1089/dia.2014.0111.
17. Ji J, Lou Q. Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010. Curr Med Res Opin. 2014;30(6):1087–93, doi: 10.1185/03007995.2014.895711.
18. Thewjitcharoen Y, Prasartkaew H, Tongsumrit P, Wongjom S, Boonchoo C, Butadej S, et al. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Lipodystrophy in Insulin-Treated Patients with Diabetes: An Old Problem in a New Era of Modern Insulin. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4609–20, doi: 10.2147/dmso.S282926.
19. Gentile S, Guarino G, Corte TD, Marino G, Fusco A, Corigliano G, et al. Insulin-Induced Skin Lipohypertrophy in Type 2 Diabetes: a Multicenter Regional Survey in Southern Italy. Diabetes Ther. 2020;11(9):2001–17, doi: 10.1007/s13300-020-00876-0.
20. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diabetes Metab. 2013;39(5):445–53, doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
21. Pahuja V, Punjot P, Fernandes G, Chatterjee N. Exploring the factors associated with lipohypertrophy in insulin-treated type 2 diabetes patients in a tertiary care hospital in Mumbai,

India. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2019;39, doi: 10.1007/s13410-019-00735-0.
22. UK FUFfIT. The UK Injection and Infusion Technique Recommendations 4th Edition. FIT UK Forum for Injection Technique UK; 2016.
23. Institut SS. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer Desinfektion i sundhedssektoren. Statens Serum Institut: Central Enhed for Infektionshygiejne Statens Serum Institut; 2024.
24. Selskab DSfAMoDE. Farmakologisk behandling af type 2 diabetes. Insulinbehandling. https://www.dsam.dk/: Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab; 2022. p. 4.
25. [cited 2023 2104]. Available from: https://diabetes.dk/forskning/viden-om-diabetes/diabetes-i-danmark.
26. Green A, Sortsø C, Jensen PB, Emneus M. Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 2000-2011: results from the Diabetes Impact Study 2013. Clin Epidemiol. 2015;7:421–30, doi: 10.2147/clep.S88577.
27. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996-2016. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1), doi: 10.1136/bmjdrc-2019-001071.
28. Diabetesforeningen. Diabetestal.nu https://www.diabetestal.nu/2024 [cited 2024 14.03]. Available from: https://www.diabetestal.nu/.
29. Deng N, Zhang X, Zhao F, Wang Y, He H. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes Investigation. 2018;9(3):536–43, doi: https://doi.org/10.1111/jdi.12742.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2022;46(Supplement_1):S140–S57, doi: 10.2337/dc23-S009.
31. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. J Clin Transl Endocrinol. 2014;1(4):145–50, doi: 10.1016/j.jcte.2014.07.006.
32. Sundhed.dk. Hæmoglobin A1c (HbA1c) sundhed.dk2023 [Available from: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersoegelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/haemoglobin-a1c-hba1c/.
33. Sortsø C, Green A, Jensen PB, Emneus M. Societal costs of diabetes mellitus in Denmark. Diabetic Medicine. 2016;33(7):877–85, doi: https://doi.org/10.1111/dme.12965.
34. Kalra S, Pathan F, Kshanti IAM, Bay NQ, Nagase T, Oliveria T, et al. Optimising Insulin Injection Techniques to Improve Diabetes Outcomes. Diabetes Ther. 2023;14(11):1785–99, doi: 10.1007/s13300-023-01460-y.
35. (ADEA). ADEA. ADEA Clinical Recommendations – Subcutaneous Injection Technique. Canberra2019.
36. Diabetes Vf. Insulintyper www.videncenterfordiabetes.dk: Videncenter for Diabetes; 2023 [updated 191120; cited 2023 191023]. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-1-diabetes/behandling/insulin/insulintyper.
37. Okamura S, Hayashino Y, Kore-Eda S, Tsujii S. Localized amyloidosis at the site of repeated insulin injection in a patient with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):e200, doi: 10.2337/dc13-1651.
38. Diabetes Vf. Højt blodsukker og type 2-diabetes www.videncenterfordiabetes.dk: Videncenter for Diabetes; 2024 [updated 5. januar 2023; cited 2024 010424]. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-2-diabetes/behandling/blodsukker/hoejt-blodsukker.
39. Sjælland R. Fruktosamin;P, KBA. Laboratoriemedicinsk vejledning. https://lmv.regionsjaelland.dk/dokument.asp?DokID=2914852023.
40. Christensen HSH, Nete; Janukonyté, Jurgita; Vestergaard, Else Marie; Samson, Mie. Brug af glykeret hæmoglobin-måling i praksis. Ugeskrift for Læger. 2021;183:V12200902, doi:
41. Diabetes Vf. Langtidsblodsukker (HbA1c) og middelblodsukker www.videncenterfordiabetes.dk: Videncenter for Diabetes; 2023 [updated 6. juli 2023. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-2-diabetes/behandling/blodsukker/hba1c-og-middelblodsukker#langtidsblodsukker.

42. Jacobsen J. Absorptionsfraktion og biotilgængelighed www.medicin.dk: medicin.dk; 2024 [updated 06.02.2024; cited 2024 27.05]. Available from: https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/315035.
43. Madsbad S. Insulinanaloger https://pro.medicin.dk2023 [updated 04012023; cited 2023 2709]. Available from: https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/33080.
44. Diabetes Vf. Basal- og bolusinsulin: Videncenter for Diabetes; 2024 [updated 18. april 2024; cited 2024 02052024]. Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes/type-1-diabetes/behandling/insulin/basal-og-bolusinsulin.
45. Beck-Nielsen H. Insulinresistens: organmanifestationer og cellulære mekanismer. Ugeskrift for læger. 2005, doi:
46. Diabetesforeningen. Vejledning om injektionsteknik www.diabetes.dk: Diabetesforeningen; 2024 [cited 2024 22.05]. Available from: https://diabetes.dk/forskning/for-fagfolk/vejledning-af-borgere/vejledning-om-injektionsteknik.
47. Bantle JP, Weber MS, Rao SM, Chattopadhyay MK, Robertson RP. Rotation of the anatomic regions used for insulin injections and day-to-day variability of plasma glucose in type I diabetic subjects. Jama. 1990;263(13):1802–6, doi:
48. Ding H, Hu GL, Zheng XY, Chen Q, Threapleton DE, Zhou ZH. The Method Quality of Cross-Over Studies Involved in Cochrane Systematic Reviews. PLOS ONE. 2015;10(4):e0120519, doi: 10.1371/journal.pone.0120519.
49. Mader JK, Fornengo R, Hassoun A, Heinemann L, Kulzer B, Monica M, et al. Relationship Between Lipohypertrophy, Glycemic Control, and Insulin Dosing: A Systematic Meta-Analysis. Diabetes Technol Ther. 2024;26(5):351–62, doi: 10.1089/dia.2023.0491.
50. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008, doi: 10.1136/bmj.j4008.
51. Davis ED CP. Site rotation...

taking injectable therapy. Diabetes Forecast. 1992;45:54–6, doi:
52. Beckley JR, Longyhore DS. Effect of changing insulin injection site on glycemic variability. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013;70(11):938–40, doi: 10.2146/ajhp120519.
53. Santosa A. Insulin injection site and time interval administration for the postprandial glucose control in patient with diabetes type 2: A randomized clinical trial. 2018;5, doi:
54. Hövelmann U, Heise T, Nosek L, Sassenfeld B, Thomsen KMD, Haahr H. Pharmacokinetic Properties of Fast-Acting Insulin Aspart Administered in Different Subcutaneous Injection Regions. Clin Drug Investig. 2017;37(5):503–9, doi: 10.1007/s40261-017-0499-y.
55. Trimble LA, Meneilly GS. Optimizing insulin absorption and insulin injection technique in older adults. Diabetes Care. 2014;37(6):e127–8, doi: 10.2337/dc14-0086.
56. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, Thomsen HF, Kristensen NR, Haahr H, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. Clin Drug Investig. 2014;34(9):673–9, doi: 10.1007/s40261-014-0218-x.
57. Frid A, Linde B. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM. Diabetes Res Clin Pract. 1993;21(2-3):137–41, doi: 10.1016/0168-8227(93)90061-9.
58. Zehrer C, Hansen R, Bantle J. Reducing Blood Glucose Variability by Use of Abdominal Insulin Injection Sites. The Diabetes Educator. 1990;16(6):474–7, doi: 10.1177/014572179001600609.
59. Henriksen JE, Djurhuus MS, Vaag A, Thye-Rønn P, Knudsen D, Hother-Nielsen O, et al. Impact of injection sites for soluble insulin on glycaemic control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with a multiple insulin injection regimen. Diabetologia. 1993;36(8):752–8, doi: 10.1007/bf00401147.
60. Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, Tanabe T, Shikuma J, Takahashi T, et al. Comparison of the effects of a new 32-gauge × 4-mm pen needle and a 32-gauge × 6-mm pen needle on glycemic control, safety, and patient ratings in Japanese adults with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2012;14(12):1084–90, doi: 10.1089/dia.2012.0170.
61. Krall J, Gabbay R, Zickmund S, Hamm ME, Williams KR, Siminerio L. Current perspectives on psychological insulin resistance: primary care provider and patient views. Diabetes Technol Ther. 2015;17(4):268–74, doi: 10.1089/dia.2014.0268.

62. Hirose T, Ogihara T, Tozaka S, Kanderian S, Watada H. Identification and comparison of insulin pharmacokinetics injected with a new 4-mm needle vs 6- and 8-mm needles accounting for endogenous insulin and C-peptide secretion kinetics in non-diabetic adult males. J Diabetes Investig. 2013;4(3):287–96, doi: 10.1111/jdi.12035.
63. Nagai Y, Ohshige T, Arai K, Kobayashi H, Sada Y, Ohmori S, et al. Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles. Diabetes Technol Ther. 2013;15(7):550–5, doi: 10.1089/dia.2012.0334.
64. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. Mayo Clin Proc. 2015;90(3):329–38, doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.014.
65. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Curr Med Res Opin. 2010;26(6):1531–41, doi: 10.1185/03007995.2010.482499.
66. Hirsch LJ, Gibney MA, Li L, Bérubé J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm × 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. Curr Med Res Opin. 2012;28(8):1305–11, doi: 10.1185/03007995.2012.709181.
67. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13(7):737–41, doi: 10.1089/dia.2011.0010.
68. Berard L, Cameron B, Woo V. Pen needle preference in a population of Canadians with diabetes: results from a recent patient survey. Can J Diabetes. 2015;39(3):206–9, doi: 10.1016/j.jcjd.2014.09.008.
69. Zabaleta-del-Olmo E, Vlacho B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, et al. Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Nursing Studies. 2016;60:121–32, doi: https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.04.010.
70. Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen T-M, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. Practical Diabetes International. 2002;19(3):71–6, doi: https://doi.org/10.1002/pdi.314.
71. Vardar B, Kızılcı S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;77(2):231–6, doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.023.
72. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes. 2010;2(3):168–79, doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00077.x.
73. Hirsch L, Ji L, Sun Z, li q, Qin G, Wei Z, et al. LIPOHYPERTROPHY - PREVALENCE, RISK FACTORS, AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF INSULIN-REQUIRING PATIENTS IN CHINA. Diabetes Technology &amp Therapeutics. 2015;17:A58–A9, doi:
74. Wareham-Mathiassen S, Bay L, Glenting VP, Fatima N, Bengtsson H, Bjarnsholt T. Injection site microflora in persons with diabetes: why needle reuse is not associated with increased infections? Apmis. 2022;130(7):404–16, doi: 10.1111/apm.13230.
75. Heise T, Nosek L, Dellweg S, Zijlstra E, Præstmark KA, Kildegaard J, et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014;16(10):971–6, doi: 10.1111/dom.12304.
76. Bahendeka S, Kaushik R, Swai AB, Otieno F, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. Diabetes Ther. 2019;10(2):341–66, doi: 10.1007/s13300-019-0574-x.
77. Kalra S, Balhara YP, Baruah MP, Chadha M, Chandalia HB, Chowdhury S, et al. Forum for injection techniques, India: the first Indian recommendations for best practice in insulin injection technique. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(6):876–85, doi: 10.4103/2230-8210.102929.
78. Tandon N, Kalra S, Balhara YPS, Baruah MP, Chadha M, Chandalia HB, et al. Forum for Injection Technique and Therapy Expert Recommendations, India: The Indian Recommendations for Best Practice in Insulin Injection Technique, 2017. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(4):600–17, doi: 10.4103/ijem.IJEM_97_17.

79. Davel H, Berg GI, Allie R, Merwe LVd. Injection technique guidelines for diabetes : sharp and to the point : DESSA guidelines. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes in South Africa. 2014;19(1):8–13, doi: doi:10.10520/EJC151875.
80. Lim STJ HA, Lim PK, See WWL Can the use of short insulin needles achieve better patient outcomes? . Singapore Nursing Journal. 2014;41 (3):8, doi:
81. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther. 2004;26(10):1663–78, doi: 10.1016/j.clinthera.2004.10.007.
82. Ross S, Jamal R, Leiter L, Josse R, Parkes J, Qu S, et al. Evaluation of 8 mm insulin pen needles in people with type 1 and type 2 diabetes. Practical Diabetes International. 1999;16(5):145–8, doi: https://doi.org/10.1002/pdi.1960160512.
83. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, Parkes J, Ginsberg B, Jamal R, et al. Ultra-short (5 mm) insulin needles: Trial results and clinical recommendations. Practical Diabetes International. 1999;16(7):218–22, doi: https://doi.org/10.1002/pdi.1960160711.
84. Thomas DR, Fischer RG, Nicholas WC, Beghe C, Hatten KW, Thomas JN. Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. Journal of General Internal Medicine. 1989;4(2):97–100, doi: 10.1007/BF02602347.
85. Crouch M, Jones A, Kleinbeck E, Reece E, Bessman AN. Reuse of disposable syringe-needle units in the diabetic patient. Diabetes Care. 1979;2(5):418–20, doi: 10.2337/diacare.2.5.418.
86. Bosquet F, Grimaldi A, Pennaforte S, Blumberg-Tick J, Thervet F. [Innocuousness of the limited reuse of injection materials by insulin-dependent diabetics]. Ann Endocrinol (Paris). 1986;47(2):124–7, doi:
87. Poteet GW, Reinert B, Ptak HE. Outcome of multiple usage of disposable syringes in the insulin-requiring diabetic. Nurs Res. 1987;36(6):350–2, doi:
88. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV, editors. The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus2011.
89. van Munster HE, Pm van de Sande C, Voorhoeve PG, van Alfen-van der Velden JAEM. Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. International Diabetes Nursing. 2014;11(3):79–84, doi: 10.1002/edn.255.
90. diabetes Vf. Viden om diabetes 2024 [Available from: https://videncenterfordiabetes.dk/viden-om-diabetes.
91. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Jama. 1999;281(21):2005–12, doi: 10.1001/jama.281.21.2005.
92. Retningslinjer CfK. Injektion af insulin til voksne med diabetes www.cfkr.dk: Center for Kliniske Retningslinjer; 2015.
93. kvalietsprogram R-Rk. https://www.rkkp.dk/2024 [Available from: https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/Dansk_Diabetes_Database/.

7. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen, model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer, Sundhedsstyrelsen, 2017.

Søgeprofil
Søgestrategien blev designet til at inkludere begge PICO-spørgsmål (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcome) i én samlet søgning. PICO-spørgsmål:

Hvilken evidens findes der for, hvordan subkutan injektion af insulin injiceres hos voksne, så insulinen får den tilsigtede virkning og lipodystrofi forebygges?

Hvilken evidens findes for at forebygge infektion ved indstiksstedet ved subkutan insulin injektion hos voksne med diabetes?

Dette resulterede i søgninger, der omfattede følgende nøglekoncepter:

- Insulin
- Injektion
- Relevante interventioner (eksempelvis nålelængde og dosisfordeling) eller outcomes (så som infektioner og lipodystrofi)

Søgningerne blev tilrettelagt således, at kun referencer, som indeholder information om alle tre nøglekoncepter, blev identificeret. Dertil blev studier, som ikke handler om mennesker, forsøgt sorteret fra. Kun studier publiceret efter 2013 blev inkluderet, da det er det seneste hele år, som søgningen i den tidligere retningslinje fra 2015 dækkede (seneste søgning blev gennemført i september 2014).

Informationskilder og søgemetoder

Der blev gennemført søgning efter både kliniske retningslinjer/guidelines og anden sekundær (systematiske reviews) og primær litteratur.

Søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines

Eksisterende kliniske retningslinjer og guidelines blev identificeret via søgning i generelle guidelinedatabaser og generel websøgning.

I disse søgninger blev anvendt en sensitiv tilgang ved kun at søge på termen 'injection' ud fra en antagelse om, at relevante kliniske retningslinjer og guidelines indeholder netop denne term.

Database	URL	Søgning	Resultat (relevante)
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/guidelines	injection	183 (0)
Guidelines International Network (GIN)	https://guidelines.ebmportal.com	injection	8 (0)
National Institute for Health and	https://www.nice.org.uk/guidance/published	injection	14 (0)

Care Excellence (NICE)			
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines	injection	0 (0)
Trip Database	https://www.tripdatabase.com	(title:injection) *+ afgrænsning til guidelines*	46 (0)
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)	https://www.sbu.se/en/search/?q=&p=1&s=0&c=178 (engelsk side)	injection	9 (0)
Norwegian Institute of Public Health (NIPH)	https://www.fhi.no/en (engelsk side)	injection	40 (0)
Helsedirektoratet	https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer	*Manuel gennemgang*	78 (0)

Generel websøgning

Medlemmer af arbejdsgruppen søgte via Google og identificerede herved fire guidelines:

- Australian Diabetes Educators Association (ADEA). Clinical Guiding Principles for Subcutaneous Injection Technique. Canberra: 2019(35).
- Chawla R, Shunmugavelu M, Makkar B, Chawla M, Sahoo A, Majumdar S, Lodha S, Gupta S, Bhansali A. Practical guidance on insulin injection practice in diabetes self-management in the Indian setting: an expert consensus statement. Clinical Diabetology. 2019 Jun 19;8(3):176-94
- Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1231-55(2).
- The Forum for Injection Technique UK (FIT). The FIT UK Injection Technique Recommendations, 4th Edition. 2020(15).

Søgning efter systematiske reviews og primærlitteratur
Databasesøgninger blev udført den 6. februar 2023. Søgningerne blev udført i følgende databaser (interface angivet i parentes):

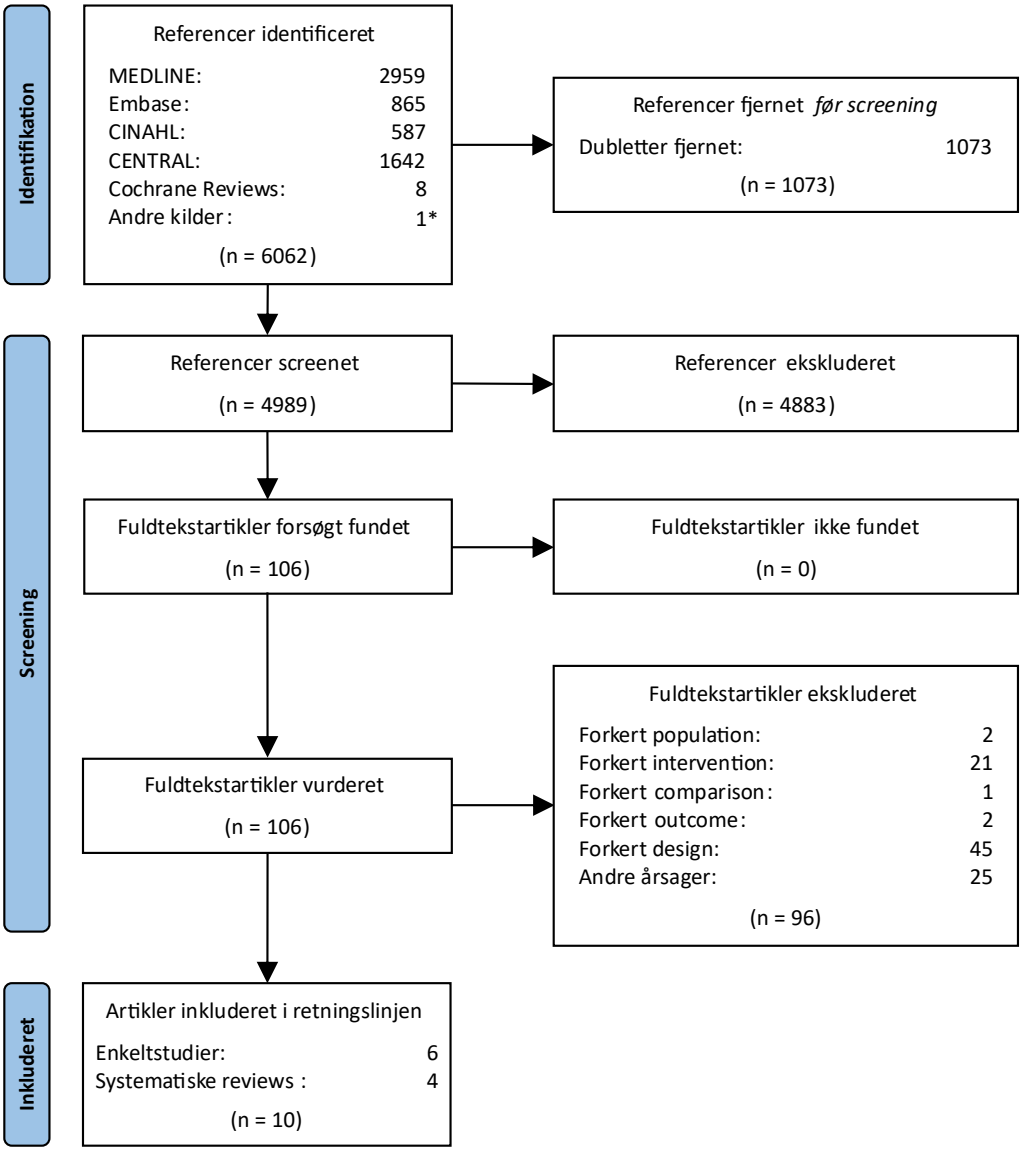
- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- CINAHL (EBSCO)
- CENTRAL (Cochrane Library)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)

Både titel/abstract- og fuldtekstscreening foregik ved, at alle referencer blev fordelt mellem arbejdsgruppens medlemmer på en måde, så alle referencer blev screenet af to personer. Uenigheder blev diskuteret mellem de to personer, som havde screenet den pågældende reference, eller af et tredje arbejdsgruppemedlem. Se figur 1 for flowdiagram for litteraturudvælgelsen.

For at identificere litteratur om patienters og sundhedsprofessionelles præferencer, jf. PICo (**P**opulation, phenomenon of **I**nterest, **Co**ntext), blev en ny søgning gennemført den 21. august 2023 i MEDLINE, Embase og CINAHL ved at tilføje publicerede søgefiltre til identifikation af patientpræferencer (både kvantitative og kvalitative studier) til den tidligere søgning. For at kunne producere en søgning, som var i overensstemmelse med den tidligere, blev den afgrænset til kun til at inkludere referencer, som var blevet tilføjet databaserne før den 6. februar 2023. Se figur 2 for flowdiagram, der viser udvælgelsen af litteratur om patienters og sundhedsprofessionelles præferencer.

Databasesøgninger
Søgningen blev udviklet i MEDLINE (Ovid) og efterfølgende oversat til de øvrige databaser. Et passende sæt af fritekstermer og kontrollerede emneord relateret til nøglekoncepterne blev anvendt. For at begrænse søgeresultaterne til studier om mennesker blev dobbeltnegationseleminering (not-not søgning) anvendt. Søgningen blev evalueret ved at lede efter et sæt af kendte nøgleartikler i de indledende MEDLINE (Ovid) søgeresultater. Alle databasesøgninger blev gennemført af Ole Nørgaard. Detaljer om alle søgninger kan findes i tabel 2.

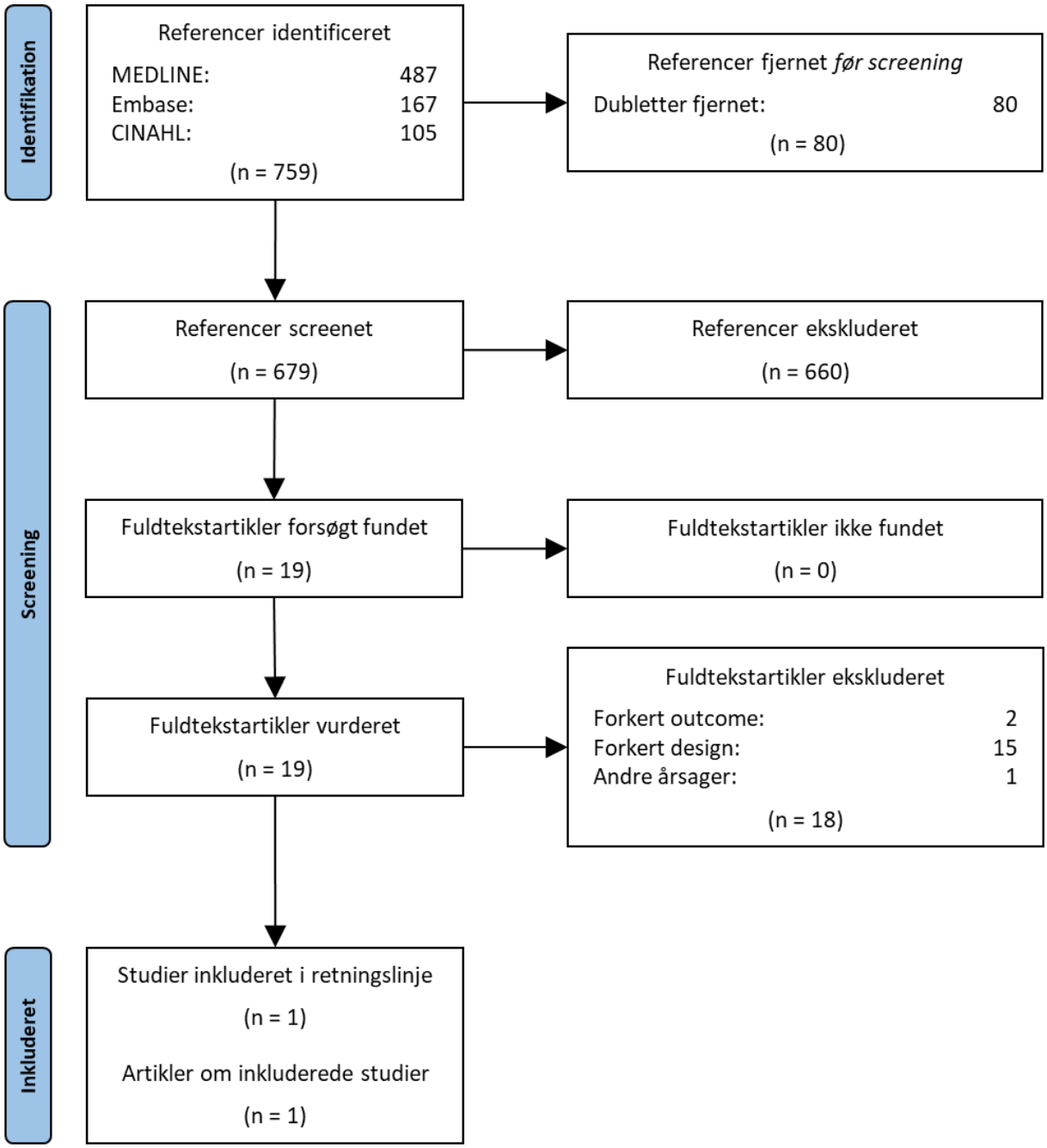
Figur 1 - Flowdiagram for udvælgelse af studier om PICO



*Et systematisk review blev identificeret efter databasesøgningen af et medlem af arbejdsgruppen i forbindelse med en konference.

**Tre inkluderede artikler var systematiske reviews. Referencelisten i disse er blevet gennemgået.

Figur 2 - Flowdiagram for litteraturen om PICO



#	MEDLINE (Ovid)		#	Embase (Ovid)		#	CINAHL (EBSCO)		#	CENTRAL og CDSR (Cochrane Library)		Kommentarer
Insulin												
1	exp Insulins/	204679	1	exp insulin derivative	399864	1	MH "Insulins+"	37366	1	[mh "Insulins"]	16501	Kontrollerede emneord om nøglekonceptet *insulin*.
2	insulin$.ti,ab,kf,kw.	408706	2	insulin$.ti,ab,kf,kw.	552618	2	TI (insulin*) OR AB (insulin*) OR SU (insulin*)	84701	2	(insulin*):ti,ab,kw	70235	Fritekstermer om nøglekonceptet *insulin*.
3	or/1-2	445023	3	or/1-2	654265	3	S1 OR S2	85149	3	(25-#2)	70302	Foreningsmængde af kontrollerede emneord og fritekstermer om nøglekonceptet *insulin*.
Injektion												
4	exp Injections/	296124	4	exp injection/	173842	4	MH "Injections+"	39442	4	[mh "Injections"]	24865	Kontrollerede emneord om nøglekonceptet *injektion*.
5	inject$.ti,ab,kf,kw.	25945	5	inject$.ti,ab,kf,kw.	1095697	5	TI (inject*) OR AB (inject*) OR SU (inject*)	107674	5	inject*:ti,ab,kw	117858	Fritekstermer om nøglekonceptet *injektion*.
6	or/4-5	983257	6	or/4-5	1119188	6	S4 OR S5	108039	6	(11-#5)	117916	Foreningsmængde af kontrollerede emneord og fritekstermer om nøglekonceptet *injektion*.
Interventioner og outcomes												
7	exp Absorption/	91369	7	exp absorption/	88335	7	MH "Absorption+"	2012	7	[mh "Absorption"]	3595	Kontrolleret emneord om *absorption*.

8	Disinfection/	17168	8	exp disinfection/	32344	8	MH "Sterilization and Disinfection+"	13114	8	[mh ^"Disinfection"]	445	Kontrolleret emneord om *disinfektion*.
9	exp Infections/	3031127	9	exp infection/	3945804	9	MH "Infection+"	211831	9	[mh "Infections"]	92745	Kontrollerede emneord om *infektion* og *reaktioner ved injektionsstedet.*
10	Injection Site Reaction/	354	10	exp injection site reaction/	33037				10	[mh "Injection Site Reaction"]	75	
11	exp Insulins/ad	21146	11	exp insulin derivative/ad, sc	16158	10	MH "Insulins+/AD"	9952	11	[mh "Insulins"/AD]	2896	Kontrolleret emneord om *insulin,* som samtidig er markeret med underemner, der er relateret til, hvordan medicinen gives, dvs. *Administration and dosage* (.ad i MEDLINE og CINAHL samt /AD i CENTRAL og CDSR), *drug administration* (.ad i Embase) og *subcutaneous drug administration* (.sc i Embase).
12	exp Lipodystrophy/	5133	12	exp lipodystrophy/	12134	11	MH "Lipodystrophy+"	970	12	[mh "Lipodystrophy"]	282	Kontrolleret emneord om *lipodystrofi*.
13	Needles/	17185	13	exp needle/	71213	12	MH "Needles"	5130	13	[mh ^"Needles"]	1396	Kontrolleret emneord om *nåle*.
14	(absorp$ or disinfect$ or lipoatroph$ or lipo-atroph$ or lipodystroph$ or lipo-dystroph$ or	4469638	14	(absorp$ or disinfect$ or lipoatroph$ or lipo-atroph$ or lipodystroph$ or lipo-dystroph$ or	5536446	13	TI (absorp* OR disinfect* OR lipoatroph* OR lipo-atroph* OR lipodystroph* OR lipo-dystroph* OR lipohypertroph* OR lipo-	889777	14	(absorp* OR disinfect* OR lipoatroph* OR lipo-atroph* OR lipodystroph* OR lipo-	327346	Fritekstterm er om nøglekonceptet *interventioner og outcomes*.

	lipohypertroph$ or lipo-hypertroph$ or infect$ or needle$ or split$ or subcut$ or technique$).ti,ab,kf,kw.			lipohypertroph$ or lipo-hypertroph$ or infect$ or needle$ or split$ or subcut$ or technique$).ti,ab,kf,kw.			hypertroph* OR infect* OR needle* OR split* OR subcut* OR technique*) OR AB (absorp* OR disinfect* OR lipoatroph* OR lipo-atroph* OR lipodystroph* OR lipo-dystroph* OR lipohypertroph* OR lipo-hypertroph* OR infect* OR needle* OR split* OR subcut* OR technique*) OR SU (absorp* OR disinfect* OR lipoatroph* OR lipo-atroph* OR lipodystroph* OR lipo-dystroph* OR lipohypertroph* OR lipo-hypertroph* OR infect* OR needle* OR split* OR subcut* OR technique*)			dystroph* OR lipohypertroph* OR lipo-hypertroph* OR infect* OR needle* OR split* OR subcut* OR technique*):ti,ab,kw		
15	or/7-14	6239288	15	or/7-14	7569689	14	S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	954058	15	(91-#14)	359965	Foreningsmængde af kontrollerede emneord og fritekstermer om nøglekonceptet *interventioner og outcomes*.
16	and/3,6,15	11423	16	and/3,6,15	13707	15	S3 AND S6 AND S14	3263	16	(20, #6, #15)	3358	Fællesmængden for alle nøglekoncepter.
Dyrestudier												
17	exp Animals/ not Humans/	5089811	17	(exp animal/ or animal experiment/ or nonhuman/) not (exp human/ or human experiment/)	7133531	16	MH "Animals+"	105349	17	[mh "Animals"] NOT [mh ^"Humans"]	2686	Identificerer dyrestudier, der ikke samtidigt er indekseret som studier om mennesker,

						17	MH "Animal Studies"	151230		og ekskluderer disse fra søgeresultatet.
						18	TI (animal model*)	3446		
						19	S16 OR S17 OR S18	247543		
						20	MH "Human"	2651585		
						21	S19 NOT S20	213607		
18	6 not 7	8390	18	6 not 7	9783	22	S15 NOT S21	2956	18 #16 NOT #17	3354
Afgrænsning og endeligt resultat af databasesøgning										
19	limit 18 to (da="20130101-20231231" or dt="20130101-20231231" or ez="20130101-20231231" or ed="20130101-20231231")	2959	19	limit 18 to (dc="20130101-20231231" or dd="20130101-20231231" or rd="20130101-20231231")	5217	23	S22 (Limiters: Published Date: 20130101-20231231)	1181	19 #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	8 Begrænser resultaterne til en periode, der dækker fra den 1. januar 2013 og frem til søgedatoen.
									20 #18 with Publication Year from 2013 to 2023, in Trials	1642
			20	limit 19 to exclude medline journals	865	24	S23 (Limiters: Exclude MEDLINE records)	587		Afgrænser resultatet til ikke at inkludere referencer fra MEDLINE.
Kvalitative studier										
20	exp Qualitative Research/	82912	21	exp qualitative research/	117711	25	MH "Qualitative Studies+"	183286		

21	exp "Surveys and Questionnaires"/	1215118	22	exp questionnaire/	923506	26	MH Surveys+	264110	Søgefilter adapteret fra Sundhedsstyrelsens anbefalinger for udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger (NKA): https://www.sst.dk/-/media/Viden/Sundhedsv%C3%A6sen/NKR/s_gefiltre-SST-07062323.ashx
22	exp Interview/	30722	23	exp Interview/	368194	27	MH "Interviews+"	255379	
23	exp "Interview, Psychological"/	15276							
24	exp Interviews as topic/	66832							
25	exp Focus Groups/	35958				28	MH "Focus Groups"	50681	
26	Empirical research/	4027	24	empirical research/	7400	29	MH "Empirical Research"	5245	
27	Narration/	10199	25	narrative/	21535	30	MH "Narratives+"	20732	
28	((qualitative or empirical or action or ethnographic or ethnological or ethnonursing or ethnomedicine or phenomenological or narrative or narration) adj3 (research or study or method$ or design or synthes$ or systematic study or systematic studies or meta analy$ or metaanaly$ or metaanaly$ or analy$)).ti,ab,kf,kw.	256466	26	((qualitative or empirical or action or ethnographic or ethnological or ethnonursing or ethnomedicine or phenomenological or narrative or narration) adj3 (research or study or method$ or design or synthes$ or systematic study or systematic studies or meta analy$ or metaanaly$ or metaanaly$ or analy$)).ti,ab,kf,kw.	305080	31	(((qualitative OR empirical OR action OR ethnographic OR ethnological OR ethnonursing OR ethnomedicine OR phenomenological OR narrative OR narration) N3 (research or study or method* OR design OR synthes* OR systematic study OR systematic studies OR meta analy* OR metaanaly* OR metaanaly* OR analy*)	258351	
29	(metasynthes$ or meta-synthes$ or meta synthes$	2735	27	(metasynthes$ or meta-synthes$ or meta synthes$	3030	32	metasynthes* OR meta-synthes" OR meta synthes* OR	3283	

	or metaethnograph$ or meta-ethnograph$ or meta ethnograph$).ti,ab,kf,kw.			or metaethnograph$ or meta-ethnograph$ or meta ethnograph$).ti,ab,kf,kw.			metaethnograph* OR meta-ethnograph* OR meta ethnograph*	
30	(("semi-structured" or semistructured or semi structured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or individual$ or structured or guide$ or tailored or one-to-one or telephone or internet or doodle or oral or written or diagnostic or psychodiagnostic or intake or recorded or group$) adj3 (interview$ or discussion$ or questionnaire$ or survey$)).ti,ab,kf,kw.	307180	28	(("semi-structured" or semistructured or semi structured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or individual$ or structured or guide$ or tailored or one-to-one or telephone or internet or doodle or oral or written or diagnostic or psychodiagnostic or intake or recorded or group$) adj3 (interview$ or discussion$ or questionnaire$ or survey$)).ti,ab,kf,kw.	407555	33	((("semi-structured" OR semistructured OR semi structured OR unstructured OR informal OR "in-depth" OR indepth OR "face-to-face" OR individual* OR structured OR guide* OR tailored OR one-to-one OR telephone OR internet OR doodle OR oral OR written OR diagnostic OR psychodiagnostic OR intake OR recorded OR group*) N3 (interview* OR discussion* OR questionnaire* OR survey*)))	248838
31	(focus group$ or focus-group$ or focusgroup$).ti,ab,kf,kw.	64593	29	(focus group$ or focus-group$ or focusgroup$).ti,ab,kf,kw.	80115	34	focus group* OR focus-group" OR focusgroup*	62805
32	(field work or fieldwork or field-work or key informant$ or ground work or groundwork or narration or narrative$).ti,ab,kf,kw.	101244	30	(field work or fieldwork or field-work or key informant$ or ground work or groundwork or narration or narrative$).ti,ab,kf,kw.	112247	35	field work OR fieldwork OR field-work OR key informant* OR ground work OR groundwork OR narration OR narrative*	70727
33	(evidence synthes$ or realist synthes$).ti,ab,kf,kw.	7922	31	(evidence synthes$ or realist synthes$).ti,ab,kf,kw.	8812	36	evidence synthes* OR realist synthes*	23359

34	(grounded theory or naturalistic inquiry).ti,ab,kf,kw.	15405	32	(grounded theory or naturalistic inquiry).ti,ab,kf,kw.	19072	37	grounded theory OR naturalistic inquiry	1694			
35	or/20-34	1758437	33	or/21-32	1684133	38	S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37	753857			
Patientpræferencer											
36	exp *Attitude to Health/	245549	34	exp *attitude to health/	64025	39	(MM "Attitude to Health+")	88448			Søgefilter adapteret fra Selva A, Solà I, Zhang Y, Pardo-Hernandez H, Haynes RB, Martínez García L, Navarro T, Schünemann H, Alonso-Coello P. Development and use of a content search strategy for retrieving studies on patients' views and preferences. Health Qual Life Outcomes. 2017 Aug 30;15(1):126. doi: 10.1186/s12955-017-0698-5.
37	exp *Patient Participation/	16692	35	exp *patient participation/	11332	40	(MM "Consumer Participation")	14032			
38	*Patient Preference/	6476	36	*patient preference/	6581	41	(MM "Patient Preference")	1335			
39	exp *Decision Making/ and (patient$ or user$ or men or women).ti.	10192	37	exp *decision making/ and (patient$ or user$ or men or women).ti.	13709	42	(MM "Decision Making+") AND (TI (patient* OR user* OR men OR women))	12514			
40	(choice$ or valuation$ or value$).ti.	239743	38	(choice$ or valuation$ or value$).ti.	275802	43	TI (choice* OR valuation* OR value*)	71819			
41	(acceptab$ or attitude$ or (discrete adj choice$) or (decision adj (aid$ or analy$ or board$ or support or tool$)) or ((decision$ adj mak$) and (patient$ or user$ or men or women)) or expectation$ or health	1726906	39	(acceptab$ or attitude$ or (discrete adj choice$) or (decision adj (aid$ or analy$ or board$ or support or tool$)) or ((decision$ adj mak$) and (patient$ or user$ or men or women)) or expectation$ or health	220490	44	TI ((acceptab* OR attitude* OR (discrete W1 choice*) OR (decision W1 (aid* OR analy* OR board* OR support OR tool*)) OR ((decision* W1 mak*) AND (patient* OR user* OR men OR women)) OR expectation* OR health state values OR ((health OR patient*	551616			

	state values or ((health or patient$ or user$) adj (participation or perce$ or perspective$ or view$)) or knowledge or point of view or preference$).ti,ab,kf,kw.			state values or ((health or patient$ or user$) adj (participation or perce$ or perspective$ or view$)) or knowledge or point of view or preference$).ti,ab,kf,kw.			OR user*) W1 (participation OR perce* OR perspective* OR view*)) OR knowledge OR point OR view OR preference*)) OR AB ((acceptab* OR attitude* OR (discrete W1 choice*) OR decision W1 (aid* OR analy* OR board* OR support OR tool*)) OR ((decision* W1 mak*) AND (patient* OR user* OR men OR women)) OR expectation* OR health state values OR ((health OR patient* OR user*) W1 (participation OR perce* OR perspective* OR view*)) OR knowledge OR point of view OR preference*))			
42	or/36-41	209157	40	or/34-39	2489273	45	S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44	685879		
43	or/35,42	3456058	41	or/33,40	3744344	46	S38 OR S45	1248758		
44	and/19,43	504	42	and/20,41	182	47	S24 AND S46	107		
45	limit 44 to (da="20130101-20230206" or dt="20130101-20230206" or ez="20130101-20230206" or ed="20130101-20230206")	487	43	limit 42 to (dc="20130101-20230206" or dd="20130101-20230206" or rd="20130101-20230206")	167	48	S47 (Limiters: Published Date: 20130101-2023023)	105		

Beskrivelse af anvendt metode for denne kliniske retningslinje

Denne retningslinje er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget og konsensusbeslutninger fra eksperter fra et eksisterende sæt internationale retningslinjer udgivet i 2016 af Mayo Foundation for Medical Education and Research ”New Insulin Delivery Recommendations” (2) og tilpasset danske forhold, hvor det har været relevant og muligt. Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen til denne kliniske retningslinje.

Anbefalingerne fra Frid et al, er baseret på en stor international undersøgelse af daværende praksis og blev skrevet og undersøgt af 183 diabeteseksperter fra 54 lande ved Forum for Injection Technique og Terapi: Expert Recommendations (FITTER) workshop afholdt i Rom, Italien, i 2015. Der er lavet en litteratursøgning i MEDLINE, Embase, PubMed og Cochrane Library for at identificere publikationer til at understøtte anbefalingerne. Søgningen blev foretaget i perioden mellem januar 2008 og december 2015. Studierne som understøtter anbefalingerne er ikke kritisk vurderet med checklister, men panelet brugte en tidligere anvendt skala til at klassificere styrken af hver anbefaling. Følgende klassificering blev brugt: A = anbefales stærkt, B = anbefales, og C = uløst problem. Til klassificering af graden af videnskabelig støtte til hver anbefaling brugte de følgende skala: 1 = mindst en stringent udført undersøgelse, der er peer-reviewed og publiceret (ekskluderer observationsstudier); 2 = mindst en observationel, epidemiologisk eller befolkningsbaseret offentliggjort undersøgelse; og 3 = ekspertkonsensus med udtalelse baseret på bred patientoplevelse.

Anbefalingerne fra 2016 er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE II instrumentet af to personer fra Center for Kliniske Retningslinjer, med en samlet score på 5. Bedømmelsen af de enkelte domæner blev vurderet til: Samlet bedømmelse af domæne 1 på 89 %, domæne 2 på 61%, domæne 3 på 60%, domæne 4 på 92 %, domæne 5 på 35%, og domæne 6 på 92% og fundet anvendelige.

Arbejdsgruppen for denne kliniske retningslinje har foretaget en ny omfattende litteratursøgning fra 2013 til august 2023 (se bilag med litteratursøgning), hvor anbefalinger fra Frid et al. 2016 (2) blev identificeret, yderligere to systematiske reviews (69, 80) hvoraf det ene kun blev brugt til at gennemgå referencer og fem relevante primære studier (52-56) for de udarbejdede PICOs blev identificeret. De systematiske reviews er kritisk vurderet ud fra AMSTAR 2, og primærstudierne er kritisk vurderet med relevante checklister fra JBI, og der er lavet extractions på relevante områder. Der er af arbejdsgruppen yderligere identificeret et systematisk review fra 2024, som også er kritisk vurderet (49).

De outcomes, der er valgt i anbefalinger af Frid et al. (2) er blevet diskuteret i forhold til relevans for danske forhold og i forhold til PICO-spørgsmål i denne retningslinje. Det er vurderet, om hvert enkelt outcome er kritisk eller vigtigt outcome for at kunne formulere en anbefaling. Arbejdsgruppen har formuleret PICO-spørgsmål på baggrund af tidligere udarbejdet klinisk retningslinje (92) og det adapterede evidensgrundlag, og har efterfølgende foretaget deres egen vurdering af tiltroen til estimaterne. Evidensen er gennemgået, og der er udarbejdet nye anbefalinger, tilpasset danske forhold. For hver anbefaling er de gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og, hvor det er muligt, evidenstabeller samt patientpræferencer blevet diskuteret. Herefter blev der taget stilling til, hvorledes anbefalingen skulle lyde, og hvilke praktiske oplysninger, det var vigtigt at formidle.

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger i denne retningslinje er formuleret af arbejdsgruppen i fællesskab.

Den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus.

Interessentinvolvering

Aktuelle retningslinje er udarbejdet uden sparring med patientpanel. Retningslinjen har været sendt i høring hos Diabetesforeningen.

Høring

Den kliniske retningslinje for injektion af insulin til voksne (+18 år) med diabetes har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

Dansk Selskab for Almen Medicin

Dansk Endokrinologisk selskab

DASYS, herunder Fagligt Selskab for kommunalt ansatte, Fagligt Selskab for nefrologi, Fagligt Selskab for cardiologi, Fagligt selskab for konsultationssygeplejersker, fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker

Diabetesforeningen

Steno centrene

Kommunernes Landsforening

Danske regioner

Type 1 tænketanken

Dansk Diabetes Database (DDiD)

Retningslinjen er peer reviewet af:

Intern bedømmelse:

Preben Ulrich Pedersen, RN, Phd

Professor Emeritus Aalborg Universitet

Ekstern bedømmelse:

Signe Stelling Risom, RN, Phd,

Seniorforsker, Afdeling for hjertesygdomme, Herlev og Gentofte Hospital

Docent, Institut for sygepleje og ernæring, Københavns Professionshøjskole

Lektor, Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er fagligt godkendt af arbejdsgruppen og bestyrelsen for det Faglige selskab for Diabetes.

Administrativ godkendelse

Retningslinjen er godkendt den 16.12.2024 af CFKR. Retningslinjen er lagt i SundK skabelon version 1.0 , 08.10.2026 med ny administrativ godkendelse

Behov for yderligere forskning

Den meget begrænsede evidens der er fremkommet i forbindelse med udarbejdelsen af den kliniske retningslinje, peger på, at der mangler forskning på flere områder.

Lipodystrofi bør undersøges i større studier, hvor risikofaktorer bør undersøges nærmere, evt. i større observationelle studier, hvis ikke RCT-studier er muligt.

De inkluderede studier i denne kliniske retningslinje er alle med meget få deltagere, af mindre god kvalitet, med manglende blinding – flere RCT crossover studier er udført med raske personer, hvor der kan være risiko for manglende generaliserbarhed. Der er behov for større randomiserede studier, med inklusion af personer med diabetes, evt. multicenterstudier.

Der mangler større randomiserede studier, hvor desinfektion af huden før injektion af insulin undersøges i forhold til infektion.

Der mangler ligeledes kvalitative studier, inden for de områder der er undersøgt i denne kliniske retningslinje, hvor patienters og sundhedsprofessionelles præferencer undersøges.

Kun et enkelt studie havde undersøgt patientens perspektiv. Kvaliteten af studiet var lav. Det er således relevant at medtænke patientperspektivet i kommende studier. Generelt er det vigtigt at få meget mere viden om patientperspektivet. Der er behov for flere større og bedre studier, hvor patienternes præferencer undersøges, samt studier som beskriver de sundhedsprofessionelles perspektiv.

Forfattere og habilitet

- Susanne Myrup Houe, Diabetessygeplejerske, Master i sundhedspædagogik og sundhedsfremme, Afdeling for Vidensformidling og Kompetenceudvikling, Steno Diabetes Center Copenhagen
- Solveig May-Britt Jansen, Diabetessygeplejerske. BA, Afdeling for Diabetesbehandling, Steno Diabetes Center Copenhagen
- Lisa Holm Rasmussen, Klinisk sygeplejespecialist og diabeteskoordinator, cand.cur., Steno Diabetes Center Odense
- Charlotte Engell Barfoed, Klinisk sygeplejespecialist og diabetessygeplejerske, Master i sundhedspædagogik og sundhedsfremme, Steno Diabetes Center Copenhagen
- Charlotte Schiøtz, Sygeplejerske, MPH, Sygeplejen, Ældre og Sundhed, Langeland Kommune
- Anne-Mette Veber Tønder, Klinisk sygeplejespecialist og diabetessygeplejerske, MCN, Medicinsk Afdeling M/FAM, Endokrinologisk ambulatorium, OUH Svendborg Sygehus
- Marianne Wetendorff Nørgaard, Lektor, Ph.d., Leder af Center for Kliniske Retningslinjer, Klinisk Institut, Aalborg Universitet

- Britt Laugesen, Lektor i Klinisk Sygepleje, Ph.d., Forskningsenhed for Klinisk Sygepleje, Aalborg Universitetshospital & Center for Kliniske Retningslinjer, Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Konsulenter:

- Ole Nørgaard, Informationsspecialist, cand.scient.san.publ., Videncenter for Diabetes, Afdeling for Vidensformidling og Kompetenceudvikling, Steno Diabetes Center Copenhagen
- Jørgen Rungby, Overlæge, professor, Steno Diabetes Center Copenhagen

Kontaktoplysninger

Susanne Margrethe Myrup Houe, susanne.margrethe.myrup.houe.01@regionh.dk

Telefon: 23744072

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Susanne Myrup Houe, der har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

Arbejdsgruppens medlem Solveig May-Britt Jansen har aktier i Novo Nordisk, men det vurderes ikke at være interessekonflikter hos Solveig, som har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Lisa Holm Rasmussen, der har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

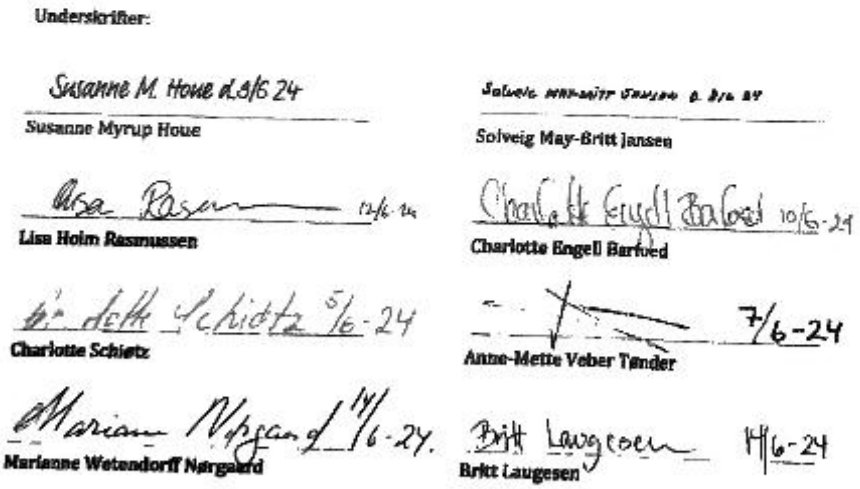
Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Charlotte Engell Barfoed, der har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Charlotte Schiøtz, der har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Anne-Mette Veber Tønder, der har kunnet påvirke habiliteten ved udarbejdelsen af retningslinjen.

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Marianne Wetendorff Nørgaard, Lektor, Phd, Leder af Center for Kliniske Retningslinjer, Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Der vurderes ikke at være interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlem Britt Laugesen, Lektor i Klinisk Sygepleje, Forskningsenhed for Klinisk Sygepleje, Aalborg Universitetshospital & Center for Kliniske Retningslinjer, Klinisk Institut, Aalborg Universitet.



Plan for opdatering

Der vil blive taget stilling til behov for opdatering hvert fjerde år med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

8. Monitorering

Sundhedsprofessionelle, der arbejder med voksne med diabetes, bør være opmærksomme på og kontinuerligt overveje, hvordan korrekt subkutan injektion af insulin sikres. Dette inkluderer opmærksomhed på injektionsteknik, anatomisk region for injektion af insulin, registrering af injektion i det anatomiske område, observation af huden, valg af penkanylelængde, anvendelse af ny penkanyle før hver injektion af insulin, og om løftet hudfold er påkrævet.

Desuden skal barrierer, der påvirker livskvaliteten for voksne med diabetes, der skal foretage injektion med insulin, adresseres, herunder smerter – angst og behov for information og undervisning.

I Danmark er der nedsat en styregruppe, som har ansvar for at definere og beslutte indikatorer og population for diabetes i Dansk Diabetes Database (DDD) (kilde Dokumentation - RKKP). DDD er en videreførelse og udbygning af Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) (93).

DDD muliggør en ensartet national monitorering af kvaliteten i diabetesbehandling og læring på tværs af landet. I øjeblikket fokuserer styregruppen primært på at forebygge invaliderende og potentielt dødelige komplikationer fra øjne, nyrer, nervebaner, fødder samt hjerte-kredsløb.

Arbejdsgruppen har undersøgt, om der er findes regionale kliniske databaser, der inkluderer indikatorer i overensstemmelse med denne kliniske retningslinje. For nuværende findes der ikke indikatorer, men kliniske databaser og patientens elektroniske journal inkluderer data i forskelligt omfang.

Arbejdsgruppen foreslår følgende indikatorer til vurdering af retningslinjens implementering:

1. indikator: Andelen af voksne med diabetes, der foretager skift af injektionssted inden for samme anatomiske region.

2. indikator: Andelen af voksne med diabetes, der foretager skift af penkanyle før hver insulininjektion.

3. indikator: Andelen af voksne med diabetes, som systematisk undersøges for lipodystrofi.

4. indikator: Andelen af voksne med diabetes, der anvender 4 mm penkanyle.

9. Implementering

Anbefalingerne i den kliniske retningslinje er kun værdifulde i det omfang, de implementeres i den kliniske hverdag.

De faglige selskaber er vigtige aktører i forhold til at sikre udbredelse af kendskab til den kliniske retningslinje.

Arbejdsgruppen foreslår, at retningslinjen omtales på hjemmesiderne for Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker (FSDS), Faglig Selskab for Konsultation- og Infirmerisygeplejersker (FSKIS), Dansk Sygepleje Selskab (DASYS), Sygeplejersker i Kommunerne (FSSK), Forbundet af Offentligt Ansatte (FOA), Børne- og Ungdomspædagogernes Landsforbund (BUPL), Socialpædagogerne (SL), Endokrinologisk Selskab(DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende fagområde og med et link til den fulde version af retningslinjen.

Information kan også formidles via medlemsblade, elektroniske nyhedsbreve samt faglige sociale medier.

Der skal indsendes orientering om retningslinjen til Sygeplejersken samt sygeplejevidenskab.dk med henblik på note i medlemsbladet.

Desuden er hjemmesiden for Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker oplagt til udbredelse af retningslinjens anbefalinger. Ydermere er Diabetesforeningen, Type1 Tænketank for Diabetes og Videncenter for Diabetes fora, hvor der er mulighed for at komme ud til personen med diabetes og udbrede kendskabet til anbefalingerne.

For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt i regioner og kommuner er det hensigtsmæssigt, at den kliniske retningslinje integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes i praksis. Regioner og kommuner bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante indarbejdes i instrukser og vejledninger.

For udbredelse af kendskab til retningslinjen i klinisk praksis foreslås at Center for Kliniske Retningslinjer afholder et webinar sammen med arbejdsgruppen for udarbejdelsen af denne retningslinje. Webinaret optages og lægges på dennes hjemmeside sammen med retningslinjen. Endvidere kan webinaret tilbydes til uddannelsesinstitutioner, der uddanner sygeplejersker og SOSU'er, under titlen "Fra forskning til praksis – injektion af insulin til voksne med diabetes".

Derudover foreslås det, at der laves en eller flere podcasts, hvor målgruppen både kan være sundhedsprofessionelle eller personer med diabetes.

Man ved, at indikatorer fra landsdækkende kliniske databaser har den fordel, at de kan bruges til benchmarking og til at følge egen kvalitet over tid. Der findes dog ikke egnede landsdækkende indikatorer i forhold til implementering af den kliniske retningslinje, og det er derfor nødvendigt at etablere lokal måling med dataindsamling og indikatorberegning. Data kan hentes fra f.eks. lokale IT-systemer, data fra journaler eller ved journalaudit. Der henvises til Sundhedsstyrelsens implementeringshåndbog..

10. Bilag

Bilag 1 - Sammenfatning af resultater fra spørgeskemaundersøgelser, der belyser patientperspektivet

Der blev identificeret i alt seks studier, der anvender spørgeskemaer med selvrapporterede data. Studierne belyser patientperspektivet i forhold til længde af penkanyle relateret til oplevelse af smerte og generel anvendelighed. Resultaterne omhandlende patientperspektivet sammenfattes herunder.

I et prospektiv, multicenter, randomiseret, open label crossover-studie fra USA af Bergenstal et al. viser resultaterne, at overvægtige patienter med type 1- og 2-diabetes foretrækker at anvende penkanyler på 4 mm, da den opleves mindre smertefuld og mere anvendelig sammenlignet med 8 og 12,7 mm penkanyler (64).

Miwa et al. har undersøgt patienters oplevelser med 4 og 6 mm penkanyler hos 41 patienter med enten type 1- eller type 2-diabetes i Japan. De konkluderer, at patienterne oplever signifikant mindre smerte målt ved VAS ved anvendelse af en 4 mm penkanyle. Eneste parameter, hvor 6 mm penkanylen scorer højere, er i forhold til, hvor stabil penkanylen opleves, når den er injiceret (60).

I endnu et japansk studie sammenligner Nagai et al. to forskellige penkanyler i forhold smerteoplevelse, anvendelighed og generel præference blandt 84 patienter med enten type 1- eller type 2-diabetes. 4 mm penkanyle med et lige lumen sammenlignes med en 5 mm penkanyle med et tilspidset lumen. Det konkluderes, at anvendelse af 4 mm penkanyle er mindre smertefuld for patienterne og vurderes mere anvendelig (63).

I et canadisk studie Berad et al. er patientpræference i forhold til anvendelse af hhv. 5 og 8 mm penkanyler undersøgt blandt 66 overvægtige patienter med type 2-diabetes. Resultaterne viser, at 41,8 % af deltagerne foretrækker 5 mm penkanyle, og 27,9 % foretrækker 8 mm penkanyle. 30,3 % har ingen præference. På alle øvrige parametre om anvendelighed, komfort og mindst smerte scorer 5 mm penkanyle højest (68).

Et hollandsk studie af Kreugel et al. (67) sammenligner de ligeledes patientpræferencer og smerteoplevelse i forhold til brug af hhv. 8 og 5 mm penkanyle. I dette studie findes der ingen forskel i overordnet præference mellem de to penkanyler. 46 % af patienterne foretrak 5 mm penkanyle, og 41 % foretrak 8 mm penkanyle. 13 % af patienterne rapporterede ingen præference. Der kunne heller ikke identificeres forskel i smerteoplevelse målt på VAS. Patienterne oplevede mindre blødning ved brug af 5 mm penkanyle, men oftere lækage af insulin efter injektion sammenlignet med 8 mm penkanyle (67).

I et studie af Hirsch et al. udført i USA blev smerte og lækage efter injektion af insulin blandt 173 både overvægtige og normalvægtige patienter med type 1- og type 2-diabetes undersøgt. Studiet konkluderer, at patienterne oplevede mindre smerte, når de anvendte 4 mm penkanyle, undtagen de ikke-overvægtige, der sammenlignede 4 og 5 mm penkanyler. Ligeledes var der færre indberetninger om lækage ved anvendelse af 4 mm penkanyle. Der var en tendens til, at gruppen af overvægtige oftere rapporterede lækage (66).

Bilag 2 - De kliniske spørgsmål (fokuserede spørgsmål)

PICO 1: Tilsigtet absorption og virkning af insulin herunder forebyggelse af lipodystrofi

Hvilken evidens findes der for, hvordan subkutan injektion af insulin injiceres hos voksne, så insulinen får den tilsigtede virkning og lipodystrofi forebygges?

Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske region?

Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutant i en bestemt anatomisk region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?

Hvilken penkanyle længde bør anvendes til at injicere insulin subkutant?

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

Bør insulindosis deles i flere injektioner?

Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?

Tabel 3 - Fokuseret spørgsmål (PICO 1)

Population/Setting	**I**ntervention	**C**omparator	**O**utcome
Voksne (18+) med diabetes i insulinbehandling, som enten selv varetager injektion, eller som har behov for hjælp fra pårørende, sundhedsprofessionelle eller andre faggrupper i både primær og sekundær sundhedssektor	Systematisk skift af injektionsområde ved hver ny insulininjektion Injektion af insulin s.c. i abdomen Injektion af insulin s.c. i abdomen Injektion af insulin s.c. i lårets laterale del Injektion af insulin s.c. i lårets laterale del Injektion af insulin s.c. i overarmen Injektion af insulin s.c. i overarmen	Injicerer insulin inden for det samme anatomiske områder mere én gang Inden for en måned Injektion af insulin s.c. i lårets laterale del Injektion af insulin s.c. i overarmen Injektion af insulin s.c. i abdomen Injektion af insulin s.c. i overarmen Injektion af insulin s.c. i abdomen	**Kritiske:** Absorption af insulin (glukosevariabilitet) Lipodystrofi (atrofi og hypertrofi)

	Injektion af insulin med 4 mm penkanyle s.c. Injektion af insulin med 5 mm penkanyle s.c. Injektion af insulin med 6 mm penkanyle s.c. Skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion Deling af insulindosis ordineret til et givet tidspunkt i to eller flere injektioner Insulininjektion i løftet hudfold	Injektion af insulin s.c. i lårets laterale del Injektion af insulin med 5 og 6 mm penkanyle s.c. Injektion af insulin med 4 og 6 mm penkanyle s.c. Injektion af insulin med 4 og mm penkanyle s.c. Anvendelse af penkanyle mere end én gang Injektion af den ordinerede insulindosis til et givet tidspunkt i én injektion Insulininjektion uden løftet hudfold	

Baggrund for valg af spørgsmål

Absorption af insulin efter insulininjektion har betydning for, at insulin får den tilsigtede virkning hos personen med diabetes. Forekomst af lipodystrofi er én af de faktorer som kan medføre variationer i optagelsen af insulin og føre til uforklarlige variationer i blodglukose med risiko for hypo- og hyperglykæmiske episoder.

PICO 2: Forebyggelse af infektion

Hvilken evidens findes for at forebygge infektion ved indstiksstedet ved subkutan insulin injektion hos voksne med diabetes?

Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospitaler, i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem?

Tabel 4 - Fokuseret spørgsmål (PICO 2)

Population/Setting	**I**ntervention	**C**omparator	**O**utcome
Voksne (18+) med diabetes i insulinbehandling, som enten selv varetager injektion, eller som har behov for hjælp fra pårørende, sundhedsprofessionelle eller andre faggrupper i både primær og sekundær sundhedssektor	Skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion Huddesinfektion forud for injektion af insulin i borgerens eget hjem Huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospital bosteder og plejehjem	Anvende samme penkanyle til mere end én insulininjektion Undlade huddesinfektion forud for injektion af insulin i borgerens eget hjem Undlade huddesinfektion forud for injektion af insulin på hospital, bosteder og plejehjem	**Kritiske:** Infektion

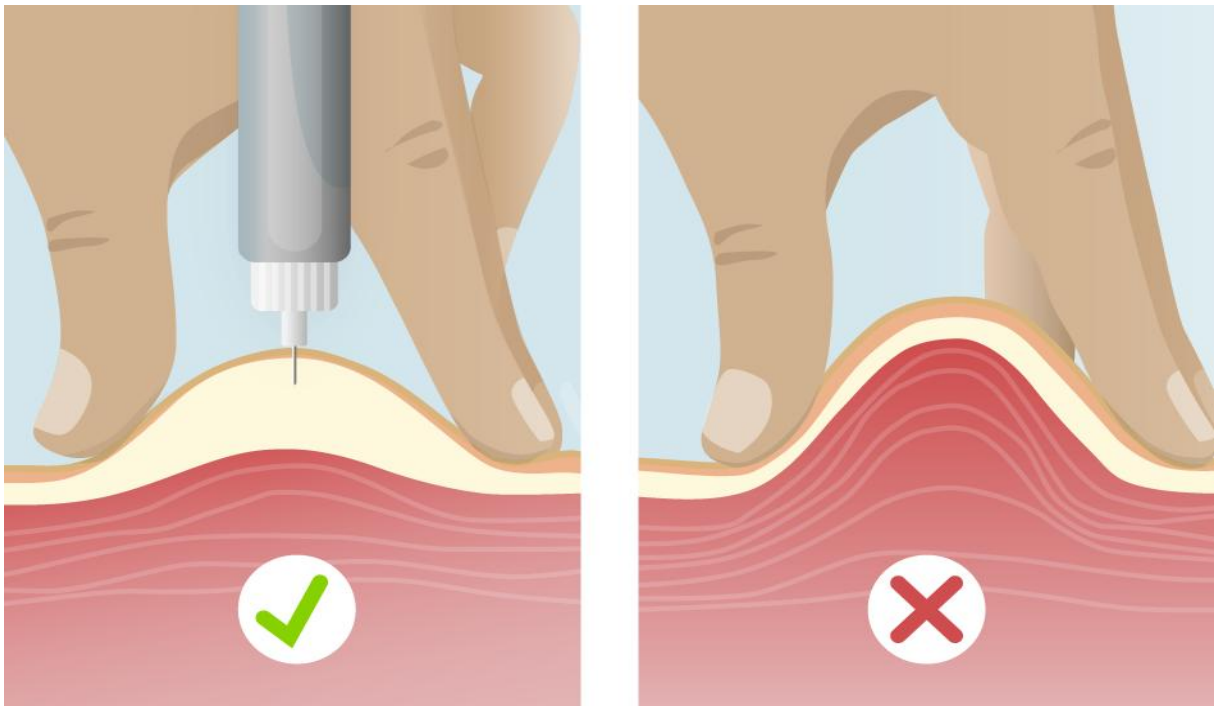
Baggrund for valg af spørgsmål

På hospitalerne har det været procedure at foretage huddesinfektion forud for injektion af insulin. I primær sektor er sundhedsprofessionelle derimod ofte i tvivl om, hvorvidt de skal foretage huddesinfektion hos voksne med diabetes i eget hjem eller på bosteder og plejehjem. Hidtil har praksis været at anbefale personer med diabetes udelukkende at udføre håndhygiejne forud for injektion af insulin i eget hjem.

Tabel 5 - Indsat outcomes i tabel

Outcomes	**Kritisk/Vigtigt**
Absorption	Kritisk
Lipodystrofi	Kritisk
Infektion omkring indstikssted	Vigtigt

Bilag 3 – Illustration korrekt løftet hudfold



Figur 3 - Sørg for ikke at have muskelvæv med, når du løfter en hudfold

Kilde: 'Illustration: Steno Diabetes Center Copenhagen, Marianne Larsen

Bilag 4 – Ekstraktion af data og kvalitetsvurdering af inkluderede studier

Extractions Klinisk retningslinje Injektion af insulin:

<table>
<tr><th>Author/year/

country</th><th>Population</th><th>Design</th><th>Intervention</th><th>Outcomes</th><th>Results</th><th>P value/CI</th></tr>
<tr>
<td>Bergenstal et al.

2015

US</td>
<td>Adult patients with T1DM and T2DM aged 18 to 80 years with a BMI of 30 or greater and an HbA1c level of 5.5% to 9.5% (37-80 mmol/mol)

Using pen needles (PN) and following a stable insulin regimen for the past to month.

The mean patient age was nearly 57 years,

the mean BMI was 37.0</td>
<td>Prospective, multicenter, randomized, open-label, 2-period, crossover,

equivalence, home-based study

The patients inserted the insulin injection without supervision at home</td>
<td>N = 274 patients were randomized into the study to either the

4-mm 32-gauge - vs 8-mm 31-gaugue PN group (n= 139)

or the

4-mm 32-gauge vs 12.7-mm 29-gauge PN group (n= 135)

They used one PN for 12 weeks and then crossed over to use the second PN for 12</td>
<td><u>Primary outcome:</u>

Mean HbA1c (%) level after each 12-week study period

<u>Secondary outcomes:</u>

Relative injection pain Visual analog scale scores ranged from -75 mm (“much less painful”) to +75 mm (“much more painful”), with 0 mm (scale midpoint) meaning “as painful as the previous needle.</td>
<td>Results

N = 226 completed the trial

4-mm - vs 8-mm PN group (n= 113)

<table><tr><th>Study-arm</th><th>Baseline</th><th>Cross-over</th><th>End of study</th></tr><tr><td>4 to 8 mm</td><td>7,59 %</td><td>7,63 %</td><td>7,78 %</td></tr><tr><td>8 to 4 mm</td><td>7,46 %</td><td>7,59 %</td><td>7,59 %</td></tr></table>
4-mm vs 12.7-mm PN group (n=113)

<table><tr><th>Study-arm</th><th>Baseline</th><th>Cross-over</th><th>End of study</th></tr></table></td>
<td>95 % CI

(−0.21, 0.06)</td>
</tr>
</table>

	(range, 29.1-59.9), and the mean HbA1c level was 7.5% (58 mmol/mol). 92% had T2DM, and more than two-thirds normally used an 8-mm PN. Average total daily insulin dose (TDD) exceeded 78 U, (range, 6-350 U)		weeks. The order of PN use was controlled. They were instructed to insert the 4-mm PN straight in with no pinch-up and to pinch up when inserting the 8-mm PN into the abdomen or thigh. Patients were instructed to insert the 12.7-mm PN at 45° or to pinch up and inject at a 90° angle.	Leakage rates and volume of insulin. Leakage was based on patient diary entries. Leakage droplet charts were provided for estimating skin leakage volume, quantified on a scale from 1 to 6 depending on droplet size. Needle preference Overall preference Ease of use Ease of insertion Ease of performing injection	<table><tr><td>4 to 12,7 mm</td><td>7,57 %</td><td>7,58 %</td><td>7,73 %</td></tr><tr><td>12,7 to 4mm</td><td>7,45 %</td><td>7,54 %</td><td>7,51 %</td></tr></table> 4-mm PN was 12,4 mm lower than 8-mm PN 4-mm PN was 30,8 mm lower than 12,7 mm PN Leakage rates 4 mm PN: 2748/65,096 (4.2) 8 mm PN: 1331/32,125 (4.1) 12.7 mm PN: 1422/33,448 (4.3) Leakage volume 4 mm PN: 1.3±0.6 and 8 mm PN: 1.4±0.7 vs.	(−0.19, 0.00) (95% lower bound = 0.4 mm) (95% lower bound = 18.54 mm)

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Overall comfort

Needle anxiety

Were assessed using a 6-point Likert scale questionnaire.</td>
<td>12.7 mm PN: 1.8±1.0

4 -mm - vs 8-mm PN (%) 4-mm - vs 12,7-mm PN (%)

<table>
<tr><td>46,0</td><td>36,3</td><td>59,6</td><td>29,8</td></tr>
<tr><td>59,8</td><td>40,2</td><td>61,4</td><td>38,6</td></tr>
<tr><td>63,5</td><td>37,5</td><td>69,3</td><td>30,3</td></tr>
<tr><td>58,0</td><td>42,0</td><td>60,5</td><td>39,5</td></tr>
<tr><td>55,4</td><td>44,6</td><td>65,8</td><td>34,2</td></tr>
<tr><td>60,7</td><td>39,3</td><td>71,1</td><td>28,9</td></tr>
</table>
</td>
<td>P value:

0,77

<0,05

<table>
<tr><td>>0,5</td><td><0,5</td></tr>
<tr><td>0,05</td><td>0,02</td></tr>
<tr><td>0,01</td><td><0,001</td></tr>
<tr><td>0,11</td><td>0,03</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

						0,3	<0,001
						0,03	<0,001

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	32G x 4-mm needle /needle size	33G tip (28 G base) x 5mm needle mm/needle size	P vaue/CI
Nagai, Y., et al., 2013, Japan	84 patients with diabetes – 79 completed. Male or female patients with type 1 (n = 9) or type 2 diabetes (n = 75) receiving insulin therapy were eligible if they had used the TR33T5 needle at least twice daily for more than	Single-center study. randomized, open-label crossover trial To compare efficacy (glycaemic control (GA)) and patient preference for two types of needles	N=79 The patients injected their usual insulin dosage with one type of needle for 4 weeks and then switched to the other type for the next 4 weeks. Started with BD32S4 and switched to TR33T5	The serum glycated albumin level was measured before and after each 4-week period Each patient assessed pain during injection on a	20.5 – 4.7%.	20.2 – 4.4%. The Mean difference VAS score was - 14.5mm	P = 0.865 95% confidence interval -20.9 to -8.0 mm.

	12 months, were 20 years of age or older and had stable glycemic control. Women who were pregnant or intended to become pregnant during the study period were excluded Female 35 Male 49 Age (years) 64 +/– 11 BMI (kg/m2) 24.8 +/- – 3.7 Duration of diabetes (years) 14 +/- 10		Twenty-five patients did not use the skinfold technique while using the TR33T5 needle. Group 2: N=79 The patients injected their usual insulin dosage with one type of needle for 4 weeks and then switched to the other type for the next 4 weeks. This group started with TR33T5 and switched to BD32S4	150-mm visual analog scale (VAS). Needle preference, perceptions of handling, and acceptance were assessed by the patients, who completed a questionnaire after using each type of needle for 4 weeks. Bleeding Dribbling from skin site	60.3% 2.2% (147/6,735) 2.4% (160/6,735)	19.2% 3.7% (239/6,485) 3.9% (251/6,485)	P<0.0001). <0.0001 <0.0001 <0.0001

	Duration of insulin therapy (years) 7+/- 7			Dribbling from needle tip Needle bending Needle breakage	 4.3% (288/6,735) 0.06% (4/6,735) 0.01% (1/6,735)	 6.3% (408/6,485) 0.2% (14/6,485) 0.05% (3/6,485)	 <0.0001 <0.05 0.366

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	32G x 4-mm needle /needle size	32G x 6-mm needle size	32G x 8-mm needle/needle size	Pvalue/CI
Hirose, T. et al, 2013, Japan	12 healthy Japanese adult males. Aged 20-40 years Further inclusion criteria included weight 55-80 kg, BMI 18,5-25	A three-way, randomized, cross-over, single-center study. The participants were	n=12 each patient attended the institute four times, one screening	The new 32G x 4 needle was bioequivalent to two widely used needles, namely the 32G x 6 and 31G x 8 mm needles in	Tmax 4mm 39.39 ±9.26	6mm 39.76 ±6.02	8 mm 43.01 ±8.03	The comparison of T max were not statically significant

	kg/m2, body fat percentage 15-20%, systolic blood pressure 90-140 mmHg, diastolic blood pressure <90 mmHg, pulse rate 40-100 b.p.m, glycated hemoglobin <5,2%, fasting blood glucose <110 mg/dL and blood glucose <140 mg/dL at 2 h after 75-g glucose lead Compare the new 32-G x 4 mm needle with two other available needles with lengths of 6 mm (32G) and 8 mm (31G) in terms of insulin pharmacokinetics in healthy Japanese adult males.	randomized to one of six groups using a computer-generated randomization list. Compare the blood insulin pharmacokinetic properties of three different insulin pen needles. A total of 12 participants were randomized to six groups. (Figure 1) Statistical analyses were carried out using prism version 5.04	visit and 3 test visits. The order of needles to be used differed between each group to minimize possible bias (Figure 1) All injections were administered into the abdomen, after using a alcohol gauzeswab, the insulin was injected without lifting a skinfold for the 4 mm needle, and with a lifted	terms of the peak insulin concentration (Cmax) and total insulin exposure (AUC0–∞). The 32G x 4 needle was also bioequivalent to the 32G x 6 needle, but not the 31G x 8 mm needle, for the time to reach peak insulin concentration (Tmax), which was longer in the latter needle than in the 32G x 4 and 32G x 6 mm needles. The study believe the use of a 4-mm needle does not adversely affect	Cmax: 16.99± 4.17 1420 ± 255 9.65 ± 2.79 795 ± 104	16.95± 3.22 1506 ± 259 9.69 ± 2.41 845 ± 115	17.19 ±4.08 1539 ± 279 9.70 ± 2.45 860 ± 101	(P = 0,9098 and P =0,3177, respectively) Similarly, the comparison were not significant (P= 0.9823 and P=0.9059, respectively) Were not statifically significant (P= 0.4212 and P=0.2843, respectively) The type of needle and the needle order did not affect any off the measured

			skinfold for the 8 and 6 mm neddles to reduce the risk of i.m injection and standardize injection depth. All test were carried out in a single-blind manner, with the participants blinded to which needle was being used at each test.	the pharmacokinetic properties of insulin compared with longer needles, when injected subcutaneously in adults. The results can be generalized into other ethnicities, age-groups or even obese people, as even the shortest needle penetrates through the skin. However, differences in the subcutaneous tissue thickness, subcutaneous vascularity and adiposity between common injection sites				(P= 0.1309, P=0.8025 and P= 0.8318

				(e.g. thigh, buttocks and abdomen) might influence the resulting insulin pharmacokinetic profiles, and the risk of i.m injection, highlighting the importance of good injection technique.				

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	32G x 4-mm needle /needle size	32G x 6-mm needle mm/needle size	P value/CI
Miwa, T. et al, 2012, Japan	41 insulin-treated patients with type I or type 2 diabetes, who had been used an insulin pen for at least one year. Additional inclu-sion criteria included insulin injection of two or more times	Prospective, randomized, open-label, cross-over study	n=19 Group 1 (the 32-gauge x 4-mm PN was used during Study Period 1, then the 32-gauge x 6-mm PN was used during Study Period 2)	Any differences in glycated albumin (GA) levels at the ends of the two study periods. Mean diff Adverse events during injection in	Number not reported	Number not reported	CI 95 % 3.67-7.69

	per day, a glycated hemoglobin level in the range of 5.9-8.9% and a body mass index of less than 35 kg/m2. Tue mean body mass index of all the randomized subjects was 23.2 kg/m^2, 36 (88%) had type 2 diabetes, 28 (68%) were male, and the mean age was 64 years old (Table 2).		n=19 Group 2 (the order for using the pen needles (PNs) was reversed).	the two study periods Bleeding Leakage from skin Leakage from needle point Needle bending Needle breakage Perceived pain in the use of the two types of PNs was assessed using a validated 150-mm visual analog scale (VAS) – (We calculated the degrees of perceived pain when using the two PNs by measuring the gap in the VAS. A calculated value of O	48.8% n= 19.5% 31.7% 7.2% 0.0% - 7.3 mm Numbers not reported Afrapporter fra figure 4 I studiet	39% 12.2% 26.8% 4.9% 2.4% -26. o mm	0.505 0.547 0.809 1.000 1.000 =0.0009

				means no difference in pain. Positive values indicate that the PN used in Study Period 2 was more painful, and negative values mean that it was less painful.)			

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	32G x 5-mm needle /needle size	32G x 8-mm needle mm/needle size	P vaue/CI
Kreugel G. et al 2011	Total of 130 insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients with a body mass index ≥30 kg/m2 were randomized 126 patients completed the study.	Multicenter, open-label crossover study. Aim: to determine the influence of needle length for insulin administration on metabolic control	Insulin pen needles of two different lengths (5mm and 8mm) were compared. Patients started using the 5-mm needle for 3 months, after which they switched to	Hemoglobin A1c (A1C), fructosamine 1,5-anhydroglucitol Self-reported side effects Patient preference			No within-group changes were observed with respect to A1C, serum fructosamine, 1,5-anhydroglucitol, hypoglycemic events, bruising, and pain. . Patients

		and patient preference in	injecting insulin with the 8-mm needle for another 3 months, or vice versa.	When all 126 patients were pooled: Baseline mean A1C Efter 3 mdr mean A1C Concentrations of serum fructosamine 1,5-AG There were no significant differences in self-reported hypoglycemic Events during both periods Bleeding	 7.63±1.0% 7.47±0.9% 256±50 mmol/l 10.6±6.5 mg/L	 7.63±1.0% 7.59±1.0% 267±48 mmol/l 10.4±6.5 mg/L	reported less bleeding (P¼0.04) with the 5-mm needle and less insulin backflow with the 8-mm needle (P¼0.01), but no difference in bruising. p=0.02 NS NS

				Insulin backflow with the 8-mm needle	Not reported	Not reported	P=0.04 Patients reported less bleeding with the 5-mm needle.
				Bruising			P=0.01, Less Insulin backflow with the 8-mm needle.
				Pain perception median VAS score			NS
					7mm (interquartile range, 0–22)	9mm (interquartile range, 0–23)	NS

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	4 mm x 32G PNs and 5mm x 31G PNs	4 mm x 32G PNs and or 8 mm x 31G PNs	Pvalue/ CI
Hirsch,L et al, 2010, USA	173 included, 168 completed, 163 included in the fructosamine analyses. Baseline HbA1c in all subjects was 7.5———— 1.0% (SD) and fructosamine 301————— 55.1 mmol/L. Subjects were either 'low dose' or 'regular dose' users (highest single insulin dose _ 20 units and 21–40 units, respectively).	Randomized non-inferiority cross-over trial, at four U.S. Centers.	N= 83, 47 low dose (under or =20 units), 36 regular dose (21-40 units), 4 mm x 32G PNs and 5mm x 31G PNs (4/5 mm) in two, 3-week treatment periods N= 80, 45 low dose, 35 regular dose 4 mm x 32G PNs and or 8 mm x 31G PNs (4/8 mm) in two, 3-week treatment periods	Percent absolute change in serum fructosamine (% |_ Fru|) unexplained, severe hypoglycemia % (table 5) hyperglycemia % (table 5)	mean% D Fru 4.9% 67.5% of fructosamine changes were within +/- 5%, and 89.2% within +/-10%. 4 mm (N=173): 9 (5,2)	mean% fru 5.5% 51.9% of fructosamine changes were within+/-5%, and 86.4% within +/-10% 5 mm (N=89) 5 (5.6)	4/5: 95% CI 3.8, 6.0 4/8 95% CI: 4.3, 6.4

	Subjects using an insulin pen at least once per day for two months or more. 56% male, mean 52.6 yrs, 63% type 2 78% were Caucasian mean age nearly 53 years (range 18 to 76) BMI 18–49 kg/m2, mean 31. 52% of subjects were obese			Leakage at injection sites, mean number of events reported (table 3) pain measured by visual analog scale	4 mm: 0(0) 4 mm: (n=164): 9,0 Mean difference (mm): - 11.91 SD 46,27 SEM: 5,61	8 mm (N=84): 4 (4.8) 5 mm: 2 (2.2) 8 mm (N=84): 1 (1.2) 5 mm (n=83): 12,3 8 mm (n=81): 7,9	

	Most subjects (65%) had been diagnosed with diabetes for 10 years and 58% were treated with insulin for 6 years; only 7% had used insulin51 year. In addition to insulin, 68 (42%) subjects were treated with oral hypoglycemic agents and/or pramlintide or exenatide: 63% (65 of 103) of the type 2 subjects were treated with oral hypoglycemic					Mean difference (mm): -23,26 SD: 35,25 SEM: 4,24	95% upper bound 4/5: -2,55 p-værdi: 0.019 95% upper bound 4/8: -16,18 p-værdi: <0.001

	agents and 12% were injecting pramlintide or exenatide. SE TABEL 1 Exclusion criteria were physical conditions which would make them unable to perform study procedures, recent history of unstable diabetes including ketoacidosis or hypoglycemic unawareness, bleeding						

	disorders, or pregnancy.						

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Outcomes	4 mm x 32G PNs and 5mm x 31G PNs	4 mm x 32G PNs and or 8 mm x 31G PNs	Pvalue/ CI
Hirsch, L, et al, 2012, USA	173 subjects randomized, 168 completed the study, and five were excluded. Adult with Type 1 or type 2 diabetes HbA1c 5.5 – 9,5 % mean BMI was 31.0 kg/m2 (range, 20 to 49 kg/m2)	Prospective, randomized, open label, two-period cross-over This report explores injection depth and the impact for subjects with different BMIs. It provides results of a secondary, post hoc analysis comparing the outcomes between obese (BMI <30 kg/m2) and non-obese	N = 89 Pen needles (PN) 4 mm x 32 G vs. 5 mm x 31 G N = 84 Pen needles (PN) 4 mm x 32 G vs. 8 mm x 31 G	The primary study objectives were to show equivalent glycemic control (fructosamine) within the 4/5 mm and 4/8 mm study groups. Reports of insulin leakage and comparisons of pain between the study pen needles, the latter via a 150 mm pain visual analogue scale	Glycemic control: There was no suggestion of any trend in directional change in blood glucose levels with the new PN. Change in fructosamine: 4 vs 5 mm 4 vs 8 mm	BMI Mean(%)	CI 3,5, 7,1%

	used an insulin pen for > 2 months were recruited (table 1)	(BMI >30 kg/m2) subjects		(VAS), were also assessed. Specific endpoints assessed are change in fructosamine, pain perception, and leakage of insulin from the skin in the 4/5 mm and 4/8 mm groups.	Pain was significantly less for the 4 mm than 5 and 8 mm PNs PAIN: Study group 4 vs 5 mm 4 vs 8 mm the number of reported leakage events was lower for the 4 mm needle, and it was preferred overall LEAKAGE: Needle type	BMI < 30 4.7% BMI > 30 5,1% BMI < 30 5.6% BMI > 30 5,3% BMI (kg/m2) Mean (mm) BMI<30 - 7.24 BMI > 30 - 13,82 BMI<30 -18,86	4,4, 7,3% 3,8, 7,6% 4,0, 7,1% CI P-value 6,84 0,195 -0,85 0,040

					4 mm (72) 5 mm (39) 8 mm (45) Total 106	BMI > 30 -29,09 Events BMI<30 BMI>30 650 272 378 481 192 291 357 148 209 1488 610 878	-8,3 0,002 -19,36 <0,001
Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Control	Outcomes	Intervention resultater	Kontrol resultater	P value/CI

Santosa, A. et al 2018, Indonesia	The population were patients with diabetes mellitus type 2 in dr. Moewardi Hospital Solo, Indonesia, 55% of the respondents was male and 45% was female. All respondents were ≥ 40 years old, most of the respondents were in normal body weight and they have suffered the illness >10 years. patients with complications (neuropathy diabetic, retinopathy diabetic,	Experimental with Randomized Complete Block Design (RCBD).	60 respondents taken from simple random sampling. Injection used was Rapid-acting insulin with the dosage prescribed by the doctor. Injection was done in four (4) locations; abdomen, deltoid,	Deltoid Thigh Gluteus Abdomen Thigh Gluteus	Two hour postprandial glucose levels were measured using a Glucometer (mg/dl). Mean difference	Numbers not reported Mean difference -18.22 -44.22 -60.62 18.22 -26.00 -42.40	Numbers not reported Mean difference	 P value: 0.002 P value: 0.000 P value: 0.000 P value: 0.002 P value: 0.000 P value: 0.000

	nephropathy diabetic); hyper osmolality ketoacidosis were part of exclusion criteria		Thigh	Abdomen		44.22		P value: 0.000
				Deltoid		26.00		P value: 0.000
				Gluteus		-16.40		P value: 0.008
			gluteus.	Abdomen		60.62		P value: 0.000
				Deltoid		42.40		P value: 0.000
				Thigh		16.62		P value: 0.008
			The administration were: 0 minutes (along with meals),	10 Minutes		-9.1		P value: 0.003
				20 Minutes		-35.58		P value: 0.000
				30 Minutes		-60.03		P value: 0.000
			10 minutes before meal,	0 Minute		9.1		P value: 0.003
				20 Minutes		-26.48		P value: 0.000
				30 Minutes		-50.93		P value: 0.000

			20 minutes before meal 30 minutes before meal. Effect of Insulin Injection Site and Time Interval Administration for the Postprandial Glucose Control (mg/dl): Abdomen	0 Minute 10 Minutes 30 Minutes 0 Minute 10 Minutes 20 Minutes Time interval:		35. 58 26.48 -24.45 60.03 50.93 24.45		P value: 0.000 P value: 0.000 P value: 0.000 P value: 0.000 P value: 0.000 P value: 0.000

						Numbers: 240		P value: 0.004
				0		133.2		
				10		141.4		
			Deltoid	20		166.5		
				30		183.8		
				0		151.3		
				10		161.5		
			Thigh	20		184.8		
				30		200.1		
				0		172.8		
				10		179.2		
			Gluteus	20		205.6		
				30		244.1		
				0		186.0		
				10		197.5		

				20 30		228.6 255.3		

Author/year/ country	Population	Design	Intervention	Control	Outcomes	Intervention resultater	Pvalue/CI
Hôvelmann, U et al, 2017, Germany	21 healthy male. Aged 18–64 years Body mass index of 20.0–28.0 kg/m2 Fasting plasma glucose ≤ 5.6 mmol/L.	randomised, open-label, five-period, crossover trial the primary objective of comparing total exposure between administration in the abdomen, upper arm and thigh	N= 21 were exposed to faster aspart To investigate the pharmacokinetics, including the absolute bioavailability, of faster aspart administered subcutaneously in the abdomen, upper arm or thigh in healthy subjects.		Pharmacokinetics: Onset of exposure Abdomen Upper arm Thigh Total exposure: Abdomen	N= 19 subjects completed the trial	95% CI

	Subject characteristics are shown in Table 1		Subjects received faster aspart single-dosing at five visits: 0.2 U/kg subcutaneously in the abdomen (lifted skin fold of the lower abdominal wall above the inguinal area), upper arm (lifted skin fold of the outer aspect of the upper arm) and thigh (lifted skin fold of the anterior surface of the thigh), 0.2 U/kg intramuscularly in the thigh and 0.02 U/kg intravenously (1-min injection through a catheter inserted into a hand or forearm vein).		Upper arm Thigh Upper arm/abdomen Thigh/abdomen Thigh/upper arm Maximum concentration (Cmax) Abdomen Upper arm Thigh Upper arm/abdomen	Onset of appearance (min) 2,8 (1.3-5.0) 2,3 (1.1-5.3) 3,4 (1,8-5,9) LS mean (pmol_h/L) 1000,9 921,9 926,5 Treatment ratio 0,92 0,93 1,00	P value Cl 0,070 (0.84–1.01) 0,092 (0.85–1.01) 0,907 (0.92–1.09)

			For subcutaneous and intramuscular administration, blood was sampled for pharmacokinetics within 2 min predose, then every 2 min from dosing until 20 min post-dose, every 5 min until 80 min, every 10 min until 2 h, every 15 min until 3 h, and then at 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10 and 12 h postdose. For intravenous administration, the same schedule applied until 2.5 h, followed by sampling at 3, 4, 6 and 8 h post-dose.		Thigh/abdomen Thigh/upper arm Safety: Faster aspart was well tolerated with no safety issues identified during the trial.	LS mean (pmol_h/L) 394,6 363,8 275,7 Treatment ratio 0,92 0,70 0,76	P value CI 0,447 (0.74–1.14) 0,002 (0.56–0.87) 0,016 (0.61–0.95)

Author/year/	Population	Design	Intervention/control	Outcomes	Results	P value/CI

country						
Lesek Nosek et al. 2014 Germany	Study subjects were healthy males or females aged 18–55 years, with a body mass index (BMI) of 18.0–27.0 kg/m2 and fasting plasma glucose concentrations of B 6.0 mmol/L Twenty subjects (17 males and three females) were randomised, and 19 subjects completed the trial.	Randomised, open-label, five-period, single-centre crossover trial Only data from the SC dosing arms (three period) are reported in the article	N= 20 The study subjects received single SC doses of IDeg (0.4 U/kg; separated by 13–21 days) in the thigh, abdomen, and deltoid. Each dose was followed by a 24-h euglycaemic clamp and 120-h pharmacokinetic blood sampling. The study subjects received the single doses of IDec SC in random order in the thigh, abdomen, and deltoid during three different visits.	Pharmacokinetic endpoints (Table 1) IDeg serum concentration after a single dose given SC administration in the thigh, abdomen, or deltoid area. (AUCIDeg,0–120h, SD) Maximum insulin degludec serum concentration after a single dose (Cmax,IDeg,SD)	AUCIDeg,0–120h, SD Deltoid vs. thigh Abdomen vs. thigh Abdomen vs. deltoid Cmax,IDeg,SD Deltoid vs. thigh Abdomen vs. thigh Abdomen vs. deltoid AUCIDeg,T, SS Abdomen and deltoid vs. thigh	Mean ratio [95 % CI] 1,06 [1.01 – 1.10] 1,07 [1.03 – 1.11] 1,01 [0.96 – 1.06] 1.27 [1.08– 1.49] 1.23 [1.07– 1.42] 0.97 [0.84– 1.12]

	One subject completed only the deltoid and the abdomen period The mean [standard deviation (SD)] age of subjects who were randomised to dosing sequences was 37.4 (9.5) years, the mean (SD) BW was 76.4 (12.0) kg and the mean (SD) BMI was 24.1 (2.4) kg/m2. The majority of subjects (17/20) were caucasian, two were		Subjects attended dosing visits in a fasted state, and each subject remained in the clinic for 48 h after dosing, during which blood samples for pharmacokinetic analysis and blood glucose concentrations were taken. IDeg was provided in 3 mL Penfill cartridges (100 U/mL). For dosing and administered (using a syringe and needle) into a lifted skinfold in either the anterior surface of the thigh, the lower abdominal wall (above the inguinal	*Simulation-based once-daily steady-state values:* Area under the insulin degludec serum concentration–time curve at steady state, (AUCIDeg,τ, SS) Maximum insulin degludec serum concentration at steady state, (Cmax,IDeg,SS) Pharmacodynamic endpoints (Table 2) Glucose-lowering effect of insulin	Cmax,IDeg,SS Abdomen and deltoid vs. thigh AUCGIR,0–24h, SD Thigh Abdomen Deltoid GIRmax,SD Thigh Abdomen	1.08 [NA] 1.10 [NA] Mean estimate + CV (coefficient of variation) 2,572 38 2,833 42 2,960 43

	African American and one was Asian non-Indian.		area) or the outer aspect of the deltoid area. Only Insulin Decludec is investigated	degludec following a single subcutaneous injection in the thigh, abdomen, or deltoid area. Area under the glucose infusion rate (GIR) curve 0–24 h after a single dose (AUCGIR,0–24h, SD) Maximum GIR after a single dose, (GIRmax,SD) *Simulation-based once-daily steady-state values*	Deltoid AUCGIR,T, SS Thigh Abdomen and deltoid GIRmax,SS Thigh Abdomen and deltoid	2.7 32 3.0 37 3.0 42 4.719 5.005 3.5 3.8

				Area under the GIR curve at steady state (AUCGIR,T, SS) Maximum GIR at steady state (GIRmax,SS)		

Author/year/ country	Population	Design	Intervention/control	Outcomes	Results intervention	Results control	P value/CI
Trimble LE and Meneilly, GS 2014	Twenty elderly insulin-naive subjects (age 80±1 years; 7 female, 13 male; BMI 29±1 kg/m2; diabetes duration 11±2 years; A1C 7.1 ±0.2% [54±2 mmol/mol])	Objectives: To determine the rate of insulin absorption from different anatomic sites in diabetic patients over the age of 70. To determine the best practice for subcutaneous	Subjects underwent three 360-min euglycemic glucose clamp studies in random order. In each, 0.1 units/kg of insulin lispro (Humalog; Eli Lilly,	Pain of injection (using a visual analog scale	Not reported	Not reported	Pain was minimal with injection and did not differ among sites. There was no significant difference in

		injection in older adults. Research Method: Measurement of serial glucose and insulin levels using 360 minute euglycemic clamp studies. The study was blinded to the investigators.	Indianapolis, IN) was administered subcutaneously using a 5-mm needle. In two studies, insulin was given 6.0 cm from the umbilicus using either a skin lift or no skin lift. In the third, insulin was injected into the upper arm without skin lift	Samples were taken regularly to measure glucose and insulin	Not reported There was a significant study/ time interaction among studies in insulin values (F = 2.5, P <0.05), implying that injection into the abdominal site resulted in higher peak insulin values,	Not reported	glucose values or infusion rates (data not shown). We conclude that the abdomen without a skin lift is the preferred site and technique for older adults. Health care professionals may use either the outer aspect of the arm or the abdomen without a skin lift.

					but the difference was not clinically significant. Our study suggests that insulin is equally well absorbed from the outer aspect of the arm and the abdomen in elderly patients with diabetes, and absorption is not modified by technique.		

Author/year/ country	Population	Design	Intervention/control	Outcomes	Results	P value/CI
Beckley 2013, Israel	Patients were considered for inclusion if they had type 2 diabetes mellitus	A cross-over study.without randomization and blinding. The aim was to measure blood	N=9 Enrolled patients were counseled on the proper insulin injection technique	The mean ± S.D. absolute Difference in Daily blood glucose concentrations	Between the abdomen and any other injection site : 23.6 ± 19.8 mg/dL	

	requiring insulin therapy, were using insulin for at least 12 months, used the same dose for the past 30 days, and had a glycosylated hemoglobin (HbA1c) level of level of 6.5–9% at the immediate past evaluation.	glucose level in different injection sites.	and asked to inject all insulin doses in their abdomen for the next 14 days and continue to selfmonitor and record blood glucose values at the same frequency as previously directed. Patients then returned to the medical clinic and were instructed to choose either their upper arm or thigh to inject for the next 14 days and continue monitoring as before. Patients returned once more to return completed self-monitoring blood glucose records and complete a follow-up survey	between the abdomen and any other injection site at the same frequency as previously directed	For patients who chose to inject in their upper arm for the second 14-day period, the mean ± S.D. absolute difference between injection sites was 39.5 ± 11.3 mg/dL. For those who chose to inject in their thigh, the mean ± S.D. absolute difference was 15.6 ± 18.7 mg/dL When patients changed from the abdomen to another injection site, their blood glucose concentrations decreased as much as 51 mg/dL or increased as much as 46.9 mg/dL. It was unclear if these fluctuations were due to pharmacokinetic alterations, injection technique,	

			about injection-site preferences.		short observation time, or another unaccounted reason.	

Author/year/ country	Population	Design	Intervention/control	Outcomes	Results intervention	Results control	P value/CI
Warenham-Mathiassen, S. et al, 2022, Denmark	50 participants with diabetes and 50 controls recruited through a Danish volunteer recruitment website and by word-of-mouth	The study has an experimental design with several components, including both laboratory analyzes and simulations. It includes both observational elements (sampling of skin and units) and analytical elements (biomolecular analyzes and mathematical modelling). It is comparative with the use of control groups (people without	N = 100 Intervention: 50 participants with diabetes - sampled through tape strips and skin swabs on the abdomen and thigh for skin microflora. Used pen injectors and needles were collected after in-home use and from the hospital after drug administration by health care professionals. Samples were analyzed by conventional culture, matrix assisted laser desorption/ionization-	Microbiological contamination of insulin pens during intended and repeated use.	Intervention A mathematical model simulated the risk of needle contamination during injections. Injection site populations were in 102 cells/cm2 order, with increased viable bacteria and anaerobic bacteria on the skin in persons with diabetes Participants with diabetes had significantly more anaerobic bacteria as well		p = 0,05

		diabetes) to provide a basis of comparison for the results.. The study aimed to characterize skin microflora at injection sites and establish microbial contamination of used pen injectors and needles. The second objective was to evaluate the risk of injections during typical and repeated subcutaneous injections sampled through tape strips and skin swabs on the abdomen and thigh for skin microflora.	time of flight, mass spectrometry, confocal laser scanning microscopy and 16S/ITS high throughput sequencing. A mathematical model simulated the risk of needle contamination during injections. Control: 50 participants		as more bacteria on thigh compared with controls Injection site analysis through sampling and microscopy exposed scarce and inconsistently distributes microflora dominated by interpersonal variation The mathematical model confirmed the heterogeneous distribution of penetrating a colony during subcutaneous injections.		

Author/year/ country	Population	Design	Intervention/control	Outcomes	Results intervention	Results control	P value
Misnikova, iv et al. 2011, Rusland	45 hospitalized patients with diabetes mellitus type 1 and 2; over 18 years of ages on a regimen of three injections of short or rapidacting insulin a day. Median age 48, 62% female. Patients with changes in skin and/or subcutaneous adipose tissue at the site of insulin injection (e.g. lipohypertrophy, lipoatrophy, and infection, scaring), poor eyesight, or a history of mental illness were	The aim of the study was to assess the complications of repeated use of BD Micro-Fine Plus insulin pen needles. Blinded RCT study. the medical staff changed the needles to maintain the blinding.	The patients were randomized into 3 groups with 15 patients in each group. The first group used their needle once only, the second group used a single needle for 4 days (12 injections), and the third group used a single needle for 7 days (21 injections). Change of needles was carried out by the medical staff. The duration of observation for	contamination of needles with bacterial microflora, The intensity of pain The presence of local reaction at the site of insulin injection.	Not reported	Not reported	Growth of microbe flora (Staphylococcus epidermidis - (Hly +) was found in 26,6 % of the patients, who used a needle once only. The maximum number of needles contami-nated by microflora was found in the 3rd group (33.3 %) Staphylococcus epidermidis - (Hly +) and Gram+ bacilli. The intensity of pain was significantly higher in the 2nd group than in 1st one (p=0,045) on the fourth day of

	excluded from the study.		all groups was 7 days.				study, and in the 3rd group pain was considerably more intense than in 1st group (p=0.03) on day 7 of the study. Hyperemic foci at injection sites on day 4 and 7 of the study were found only in the 2nd and 3d groups (13.3 and 26,6 %, correspondingly). After a single use microbe contamination can be detected on insulin needles. Repeated use of needles amplifies the risk of needle contami-nation. Patients using insulin needles several times

							have more pain at injection site.
Heise, t et al. 2014, Tyskland/Danmark	82 adults aged 54±11.9 years with type 1 or type 2 diabetes receiving daily injections of insulin or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. BMI 26.4±2.6 39% female	The aim of this study was to assess pain associated with subcutaneous injection into the abdomen and thigh of different combinations of injection speeds and volumes. Single-centre, one-visit, double-blinded, randomized controlled trial. Crossover study	Participants received 17 subcutaneous injections (12 in abdomen, 5 in thigh) of saline at different injection speeds (150, 300 and 450 µl/s), with different volumes (400, 800, 1200 and 1600 µl), and two needle insertions without any injection.	Pain was evaluated on a 100-mm visual analogue scale (VAS) (0 mm no pain, 100 mm worst pain) and on a yes/no scale for pain acceptability.	Injection of larger volumes caused significantly more pain VAS least square mean differences: 1600 µl 1600 µl 1200 µl 1200 µl,	 400 µl 800 µl 400 µl 800 µl,	Injection speed had no impact on injection pain (p = 0.833). 7·2 mm (95% confidence interval – CI; 4.6–9.7; p < 0.0001) 7.2 mm (4.4–10.0; p < 0.0001); 3.5 mm (0.4–6.6; p = 0.025) 3.6 mm (0.4–6.7; p = 0.027)

Quality assessment standard for a cross-over study. (Checklist)

Question 1	Appropriate cross-over design	Three points are considered: (1) the condition of the patients should be chronic and stable; (2) the intervention should not provide permanent change, but rather temporary relief; (3) the effect of the first intervention should not last into the second treatment period.	Low: all the three points are absolutely correct; Unclear: it hard to judge because some information was missing or ambiguous; High: one or more points are incorrect.
Question 2	Randomized treatment order	The order of receiving treatments should be randomized adequately.	Low: the method is appropriate and clearly described; Unclear: it is described as “randomized”, but it is hard to judge whether the implementation was adequate because some information (method, etc.) was not provided; High: the method is inappropriate, or no randomization is applied.
Question 3	Carry-over effect	The authors should evaluate the carry-over effect and provide relevant information clearly.	Low: carry-over effect was evaluated and the results showed no carryover effect; Unclear: carry-over effect was not evaluated, and it is hard for evaluators to judge; High: carry-over effect was evaluated and the results showed apparent carry-over effect, or indicated evidently from some other provided information.
Question 4	Unbiased data	That only first-period data are available is considered a risk of bias.	Low: data for every period are provided; Unclear: data are unavailable for part of outcomes, or only analytical results are provided and it is hard to judge whether

			the results are analyzed based only on data from the first-period or every period. High: only first-period data are available.
Question 5	Allocation concealment	The study should apply appropriate approaches to ensure the allocation sequence is concealed.	Low: allocation sequence was concealed adequately by appropriate methods. Unclear: concealment approaches were not described, or relevant information was ambiguous; High: no approaches to allocation concealment were used or concealed inadequately.
Question 6	Blinding	The study should apply a proper blinding method to prevent performance and detection bias. Those involved in blinding (participants, doctors, measurers, or analysts) depends on the particularity of the studies.	Low: appropriate blinding method was applied; No blinding, but the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding; Unclear: relevant information was not provided; High: no blinding method was applied, or applied incorrectly, or ineffectively, which very likely affected the outcome.
Question 7	Incomplete outcome data	The authors should provide relevant information about the completeness of outcome data, including the level of incomepleteness, reasons, and analytic method to tackle these data shortcomings, etc.	Low: no missing outcome data, or the reason is acceptable, or missing outcome data were appropriate analyzed; Unclear: it is hard to judge because some information was not provided; High: missing outcome data existed and the reasons were unacceptable, and the analytic method was inappropriate.
Question 8	Selective outcome reporting	The authors should report all the outcomes fully. Selective reporting of part of outcomes or data for an outcome or subsets of the data or	Low: fully reported;

		analyses using the same data and etc. should be avoided.	Unclear: it is hard to judge due to the unavailability of some original information; High: the reports of the study suggest a high risk of selective outcome reporting.
Question 9	Other bias	Any other potential risk of bias that may affect the quality of cross-over studies.	Low: the study is apparently free of other problems; Unclear: whether certain problems existed and led to a risk of bias is uncertain; High: alvorlig risiko for bias existed due to evident problems.

NOTE: the standard was summarized from the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias and the Cochrane handbook`s suggestions for assessing risk of bias in cross-over studies. The assessment of some items, especially items 5–8, are almost the same as that described in Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias.

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0120519 April 13, 2015

Citation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Miwa, T.et al. 2012	L	U	U	L	U	H	L	L	L
Nosek, L. et al.2014	H Raske patienter	U	L	H	U	H	L	L	H Raske patienter
Bergenstal, RM, et al. 2015	L	U	U	L	U	H	L	L	L
Nagai, Y. et al 2013	L	L	U	L	L	H	U	L	U To forskellige mtoder til udformning af kanyler
Hirose, T et al.2012	H Raske patienter	L	L	L	L	H	L	L	H Raske patienter
Beckley, JA, et al. 2013	L	H	U	L	H	H	H	U	H

									Meget lille sample sixe
Hirsch, L.J. et al. 2010, USA	L	L	U	L	L	H	L	L	L
Hirsch LJ, et al. 2012, USA	L	L	U	L	L	H	L	L	H Sample size lille– sub group analyser fra tidligere studie
Kreugel,G. et al. 2010, Netherlands	U	U	U	L	H	H	L	L	U Recall bias – Smerte vurderet retrospektivt
Hövelmann, U. 2017	H Raske deltagere	U Metode ikke beskrevet	L	L	U	H	U	L	H Alle deltagere var mænd. Pharmacodynamics Ikke vurderet (healthy subjects)
Heise, T. et al. 2014	L	L	N/A	L	L	L	L	L	H Alle injektioner både hastighed og volumen blev ikke injiceret i låret

L= lav risiko for biaslav risiko for bias, U = unclear, H = alvorlig risiko for bias

Kritisk vurdering af RCT-studier

Citation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13
Santosa, A. 2018	U	U	U	Y	N	U	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Misnikova, IV et al 2011	Y	N	Y	Y	N	N	Y	U	U	Y	Y	Y	Y
%													

Note: Y=yes N=no U= unclear

JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trials: *Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3:* Systematic *reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis.* JBI, 2020. Available from **https://synthesismanual.jbi.global**

Q1 Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?

Q2 Was allocation to treatment groups concealed?

Q3 Were treatment groups similar at the baseline?

Q4 Were participants blind to treatment assignment?

Q5 Were those delivering treatment blind to treatment assignment?

Q6 Were outcomes assessors blind to treatment assignment?

Q7 Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?

Q8 Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?

Q9 Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?

Q10 Were outcomes measured in the same way for treatment groups?

Q11 Were outcomes measured in a reliable way?

Q12 Was appropriate statistical analysis used?

Q13 Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?

Overall appraisal: Include □ Exclude □ Seek further info □

Kritisk vurdering af Non-RCT studier

Citation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Wareham-S. Mathiassen, et al., 2022, Denmark	Y	Y	Y	Y	Y	Y U	Y	Y	Y
Trimble, LA et al. 2014, Canada	Y	U	Y	N	Y	N/A	Y	U	U
%									

Note: Y=yes N=no U= unclear

Q1 Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e., there is no confusion about which variable comes first)

Q2 Were the participants included in any comparisons similar?

Q3 Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?

Q4 Was there a control group?

Q5 Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?

Q6 Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?

Q7 Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?

Q8 Were outcomes measured in a reliable way?

Q9 Was appropriate statistical analysis used?

Overall appraisal: Include □ Exclude □ Seek further info□

Kritisk vurdering af kvalitativt studie

Citation	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4**	**Q5**	**Q6**	**Q7**	**Q8**	**Q9**	**Q10**
Krall et al 2000	U	U	U	U	U	N	N	U	Y	U

Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):179–187

1. Is there congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology?

2. Is there congruity between the research methodology and the research question or objectives?

3. Is there congruity between the research methodology and the methods used to collect data?

4. Is there congruity between the research methodology and the representation and analysis of data?

5. Is there congruity between the research methodology and the interpretation of results?

6. Is there a statement locating the researcher culturally or theoretically?

7. Is the influence of the researcher on the research, and vice- versa, addressed?

8. Are participants, and their voices, adequately represented?

9. Is the research ethical according to current criteria or, for recent studies, and is there evidence of ethical approval by an appropriate body?

10. Do the conclusions drawn in the research report flow from the analysis, or interpretation, of the data?

Vurdering af kliniske retningslinjer AGREE II

1. Titel: Frid, AH et al New Insulin Delivery Recommendations, Mayo Clin Proc. 2016

Dato for bedømmelse: 27/6-2023

Fra Agree II manualen:

III. Rating Scale and User's Manual Sections Each of the AGREE II items and the two global rating items are rated on a 7-point scale (1– strongly disagree to 7–strongly agree). The User's Manual provides guidance on how to rate each item using the rating scale and also includes 3 additional sections to further facilitate the user's assessment. The sections include User's Manual Description, Where to Look, and How to Rate. i)

Rating Scale All AGREE II items are rated on the following 7-point scale: 1 Strongly Disagree 2 3 4 5 6 7 Strongly Agree Score of 1 (Strongly Disagree). A score of 1 should be given when there is no information that is relevant to the AGREE II item, if the concept is very poorly reported, or if the authors state explicitly that criteria were not met. Score of 7 (Strongly Agree). A score of 7 should be given if the quality of reporting is exceptional and where the full criteria and considerations articulated in the User's Manual have been met.

Scores between 2 and 6. A score between 2 and 6 is assigned when the reporting of the AGREE II item does not meet the full criteria or considerations. A score is assigned depending on the completeness and quality of reporting. Scores increase as more criteria are met and considerations addressed. The "How to Rate" section for each item includes details about assessment criteria and considerations specific to the item.

Spørgsmål fra AGREE-Instrumentet	Score	Kommentarer – gerne på dansk
Afgrænsning og formål		
1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	6	
2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	
3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	
Inddragelse af interessenter		
4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	7	One drafted the guidelines – several experts reviewed and 183 diabetes experts from54 countries participated and reviewed the reccommendations
5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	

6. The target users of the guideline are clearly defined.	7	
Stringens i udarbejdelsen		
7. Systematic methods were used to search for evidence.	5	
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described	2	
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described	3	
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described	6	One drafted the recommendations – several experts reviewed and 183 diabetes experts from54 countries participated and reviewed the recommendations
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	7	
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	6	
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	6	
14. A procedure for updating the guideline is provided.	1	
Klarhed og præsentation		
15. The recommendations are specific and unambiguous.	7	
16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	7	
17. Key recommendations are easily identifiable.	7	
Anvendelighed		
18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.	3	
19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	7	
20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	1	

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	1	
Redaktionel uafhængighed		
22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	
23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	
Rate the overall quality of this guideline	5	

Samlet bedømmelse: En samlet score på 5. Bedømmelsen af de enkelte domæner blev vurderet til: Samlet bedømmelse af domæne 1 på 89 %, domæne 2 på 61%, domæne 3 på 60%, domæne 4 på 92 %, domæne 5 på 35%, og domæne 6 på 92%.

Samlet vurdering: vil du anbefale at den kliniske retningslinje anvendes i praksis? (sæt kryds)

Anbefales:

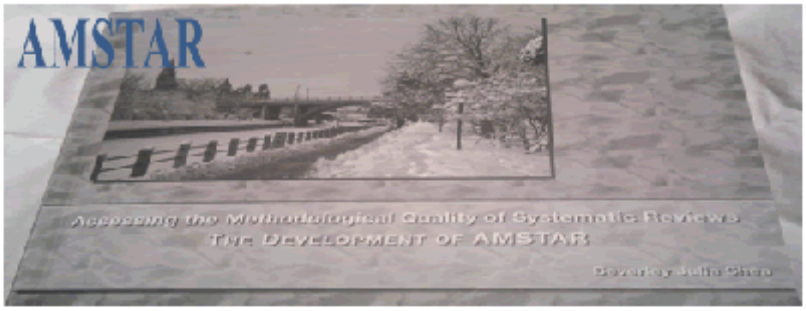
Anbefales (med forbehold eller ændringer): Ja

Anbefales ikke at blive publiceret:

Yderligere kommentarer kan skrives her:

Vurdering af systematiske reviews

You are viewing as a guest Login



Home About Us Publications Checklist FAQs Contact Us

AMSTAR Checklist

Printer Friendly Version

Article Name:
Ting et al 2015

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:	Optional (recommended)	
☑ Population	☐ Timeframe for follow up	☑ Yes
☑ Intervention		☐ No
☑ Comparator group		
☑ Outcome		

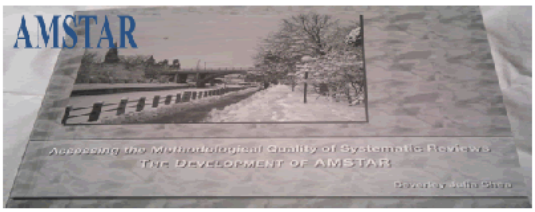
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☐ review question(s)	☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and	☐ Yes
☐ a search strategy	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ Partial Yes
☐ inclusion/exclusion criteria	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☑ No
☐ a risk of bias assessment		

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

You are viewing as a guest Login



Home About Us Publications Checklist FAQs Contact Us

AMSTAR Checklist

Printer Friendly Version

Article Name:
Mader et al 2024

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:
- [x] Population
- [x] Intervention
- [x] Comparator group
- [x] Outcome

Optional (recommended)
- [ ] Timeframe for follow up

- [x] Yes
- [ ] No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:
The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:
- [x] review question(s)
- [x] a search strategy
- [x] inclusion/exclusion criteria
- [x] a risk of bias assessment

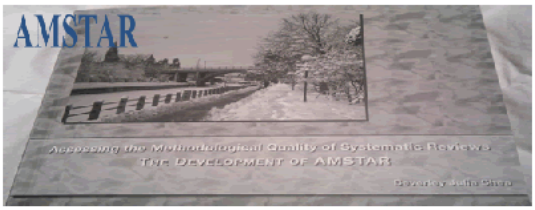
For Yes:
As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:
- [x] a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- [ ] a plan for investigating causes of heterogeneity
- [ ] a plan for investigating causes of heterogeneity

- [ ] Yes
- [x] Partial Yes
- [ ] No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

You are viewing as a guest Login



Home About Us Publications Checklist FAQs Contact Us

AMSTAR Checklist

Printer Friendly Version

Article Name:
Zabaleta-del-Olmo et al. 2016: Safety of the reuse of needles

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:	Optional (recommended)	
☑ Population	☐ Timeframe for follow up	☑ Yes
☑ Intervention		☐ No
☑ Comparator group		
☑ Outcome		

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☑ review question(s)	☑ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and	☑ Yes
☑ a search strategy	☑ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ Partial Yes
☑ inclusion/exclusion criteria	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ No
☑ a risk of bias assessment		

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

Bilag 5 - Fondsstøtte

Der er ikke modtaget fondsstøtte til dette arbejde. Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker har støttet gruppen med transportudgifter og forplejning.

Arbejdsgruppens medlemmer er ansat på Steno Diabetes Center Copenhagen, Steno Diabetes Center Odense, i Langeland Kommune og på Odense Universitetshospital Svendborg. Arbejdsstederne har bidraget med ressourcer i form af arbejdstid.

11. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.