

Klinisk retningslinje injektion af insulin til voksne med diabetes

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER
- CLEARINGHOUSE

Dato: 16. december 2024

Godkendt dato: 16. december 2024

Revisionsdato: 16. december 2028

Bedømmelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på www.cfk.dk

Forfattere

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

Indholdsfortegnelse

CENTRALE BUDSKABER	5
<i>PICO spørgsmål 1: Tilsigtet absorption og virkning af insulin herunder forebyggelse af lipodystrofi</i>	<i>5</i>
<i>Baggrund for valg af spørgsmål:.....</i>	<i>5</i>
<i>Anbefaling</i>	<i>5</i>
<i>PICO spørgsmål 2: Forebyggelse af infektion</i>	<i>6</i>
<i>Baggrund for valg af spørgsmål:.....</i>	<i>7</i>
<i>Anbefaling</i>	<i>7</i>
Læsevejledning	8
<i>Anbefalingen</i>	<i>8</i>
<i>Grundlag for anbefalingen</i>	<i>9</i>
1.0 Indledning	10
1.1 <i>Formål</i>	10
1.2 <i>Klinisk problemstilling</i>	10
1.3 <i>Forekomst</i>	12
1.4 <i>Kvalitetsproblem</i>	12
1.5 <i>Afgrænsning af patientgruppe (population)</i>	13
1.6 <i>Målgruppe for retningslinjen</i>	13
1.7 <i>Definitioner:</i>	13
2.0 Sammenfatning PICO 1	15
2.1 <i>Anbefaling: Bør der foretages systematisk skift af injektionssted inden for samme anatomiske region?</i>	16
2.1.1 <i>Rationale for anbefaling.....</i>	16
2.1.2 <i>Gavnlig og skadelig virkning.....</i>	17
2.1.3 <i>Kvalitet af evidens</i>	17
2.2 <i>Anbefaling: Bør henholdsvis human og analog insulin injiceres subkutan i en bestemt region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?.....</i>	17
2.2.1 <i>Rationale for anbefaling.....</i>	18
2.2.2 <i>Gavnlig og skadelig virkning.....</i>	18
2.2.3 <i>Kvalitet af evidens</i>	19
2.3 <i>Anbefaling: Hvilken penkanylængde bør anvendes til at injicere insulin subkutan?.....</i>	19
2.3.1 <i>Rationale for anbefaling.....</i>	19
2.3.2 <i>Gavnlig og skadelig virkning.....</i>	20
2.3.3 <i>Kvalitet af evidens</i>	20
2.4 <i>Anbefaling: Bør der foretages skift af penkanyl ved hver ny insulininjektion for at forebygge lipodystrofi? ...</i>	20
2.4.1 <i>Rationale for anbefaling.....</i>	21
2.4.2 <i>Gavnlig og skadelig virkning.....</i>	21

2.4.3 Kvalitet af evidens	21
2.5 Anbefaling: Bør insulindosis deles i flere injektioner?	22
2.5.1 Rationale for anbefaling.....	22
2.5.2 Gavnlig og skadelig virkninger.....	22
2.5.3 Kvalitet af evidens	23
2.6 Anbefaling: Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?	23
2.6.1 Rationale for anbefaling.....	23
2.6.2 Gavnlig og skadelig virkninger.....	24
2.6.3 Kvalitet af evidens	24
2.7 Patientperspektiv.....	24
2.8 Sundhedsprofessionelles perspektiv	24
2.9 Sammenfatning af evidens PICO 1.....	25
3.0 Sammenfatning - PICO 2	29
3.1 Anbefaling: Bør der foretages skift af penkanyler ved hver ny insulininjektion?	29
3.1.1 Rationale for anbefaling.....	30
3.1.2 Gavnlig og skadelig virkninger.....	30
3.1.3 Kvalitet af evidens	30
3.2 Anbefaling: Bør der foretages huddeinfektion forud for injektion af insulin i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem?.....	31
3.2.1 Rationale for anbefaling.....	31
3.2.2 Gavnlig og skadelig virkninger.....	32
3.2.3 Kvalitet af evidens	32
3.3 Patientperspektiv og sundhedsprofessionelles perspektiv.....	32
3.5 Sammenfatning af evidens PICO 2.....	32
Referencer:	36
Bilagsfortegnelse:	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 1: Litteratursøgning	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 2: Beskrivelse af anvendt metode for denne kliniske retningslinje	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 3: Sammenfatning af resultater fra spørgeskemaundersøgelser, der belyser patientperspektivet.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 4: De kliniske spørgsmål (fokuserede spørgsmål)	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 5: Illustration korrekt løftet hudfold.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 6: Ekstraktion af data og kvalitetsvurdering af inkluderede studier.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 7: Implementering.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 8: Monitorering	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 9: Arbejdsgruppe, høring og bedømmelses proces	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 10: Fondsstøtte	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 11: Habilitetsforhold	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Bilag 12: Nyt siden sidst.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

CENTRALE BUDSKABER

PICO spørgsmål 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 subkutan i en bestemt anatomisk region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?

Hvilken penkanylélængde bør anvendes til at injicere insulin subkutan?

Bør der foretages skift af penkanyl 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.

Anbefaling

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.

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

Hurtigtvirkende analoger kan derimod injiceres i alle de anbefalede injektionsregioner, da absorptions hastigheden 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 (hurtigtvirkende) og blandingsinsulin der. Imidlertid bør intramuskulær injektion omhyggeligt undgås, da det kan føre til alvorlig hypoglykæmi.

↑ 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 penkanylélængde 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).

↑ 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.

↑ 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 deles¹.

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 kanylélængde, 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 penkanylélængden, 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.

PICO spørgsmål 2: Forebyggelse af infektion

Hvilken evidens findes der for at forebygge infektion ved indstiksstedet ved subkutan insulininjektion hos voksne med diabetes?

¹ Kan være enkeltdoser på over 40–50 Internationale enheder (IE) 1. 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. Der henvises endvidere til www.medicin.dk for viden om de enkelte præparater.

Bør der foretages skift af penkanyler ved hver ny insulininjektion?

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

Baggrund for valg af spørgsmål:

På hospitalerne har det været procedure at foretage huddeinfektion forud for injektion af insulin. I primær sektor er sundhedsprofessionelle derimod ofte i tvivl om, hvorvidt de skal foretage huddeinfektion 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.

Anbefaling

↑ Svag anbefaling. Overvej at skifte penkanyler ved hver insulininjektion for at forebygge og undgå infektion.

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

Huddeinfektion 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%.

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 nyttesløs.

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.

1.0 Indledning

1.1 Formål

Formålet med denne kliniske retningslinje er 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 (2)", 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" (3) og tilpasset danske forhold. Anbefalingerne fra 2016 er baseret på en stor international undersøgelse af daværende praksis (4, 5) 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 (6) 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 (3). 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 (3). Der er derfor foretaget litteratursøgning og undersøgt perspektiver fra både patienter og sundhedsprofessionelle. Se bilag 2 for metodebeskrivelse.

1.2 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 (7). 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 insulin tilstrækkeligt (8). Over 80.000 danskere med type 1- eller type 2-diabetes er i insulinbehandling (9, 10).

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 ustabil niveau af blodglukose og større risiko for hypoglykæmiske tilfælde (3, 5, 11, 12).

Tykkelsen af huden og det subkutane fedtlag har betydning for valg af kanylélængde og injektionsteknik, når der skal injiceres insulin (13). Hudens tykkelse varierer meget lidt, og er uafhængig af kropstype (11, 14). Det subkutane fedtlag varierer alt efter BMI og køn. Kvinder har i gennemsnit 5 mm tykkere subkutant fedtlag end mænd trods samme BMI (11). Ydermere ses det hos kvinder, at det subkutane fedtlag er tykkere på abdomen og balder end på femur og arme (3, 11). Korrekt injektionsteknik omfatter flere faktorer, heriblandt penkanylélængde og -diameter. Studier peger på, at penkanylélængde kan have betydning for glykæmisk kontrol (11). Mulige fordele ved at anvende kortere penkanyler (4-5 mm) belyses blandt andet af Gibney et al (15), som undersøgte hudens tykkelse og det subkutane fedtlag hos 388 voksne med diabetes. Deltagernes BMI var mellem 19,6 og 64,5 kg/m². 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 (16). 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 (17). 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 (3, 11, 14, 18). 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 (19). 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 (3). Det ser desuden ud til, at patienter med LH har et højere dagligt insulinforbrug, og at LH er relateret til en højere HbA1c (5, 11, 18, 20). Et studie omhandlende patienter med LH viste, at patienter med LH i gennemsnit tog 15 IE insulin mere om dagen (11). Studier tyder på at, genbrug af penkanyler og manglende rotation mellem injektionssteder kan have betydning for udvikling af LH (11, 19, 20). 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 (19). 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 (19). Tilsvarende fandt Blanco et al, at 98 % af dem, der ikke roterede mellem injektionssteder, havde LH (21). 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 (21). 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 (22).

Der er i litteraturen ikke konsensus om, hvorvidt huden bør desinficeres forud for injektion af insulin. FIT UK Forum for Injection Technique UK (23) peger i deres anbefalinger på, at det normalt ikke vil være nødvendigt at desinficere huden inden injektion (23). Dog findes lokale instrukser om

desinfektion (16). 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 (7, 10, 13).

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 (24). 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 (1, 3, 13, 16). 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 enkelt doser på over 40–50 internationale enheder (IE) kan det dog overvejes at fordele på flere injektionssteder på samme tid af dagen (1). Der argumenteres i nogle studier for, at deling af dosis kan mindske ubehag for patienterne samt forbedre optagelse af insulin (13).

1.3 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 diagnostidspunktet (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. (9, 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 prævalensen 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).

1.4 Kvalitetsproblem

Injektion af insulin til voksne med diabetes kan have konsekvenser, hvis injektionen ikke foretages korrekt (3, 5, 11, 12). Forkert injektionsteknik kan medføre hudkomplikationer, f.eks. i form af udvikling af lipodystrofi. Utsigtet absorption af insulin som følge af forkert injektionsteknik kan desuden medføre variationer i blodglukose i form af uforklarlig hypo- og hyperglykæmi og dysreguleret diabetes (3, 13, 16, 30). Korrekt injektionsteknik og insulininduceret lipodystrofi synes at være et overset område blandt sundhedsprofessionelle (21). 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 (19, 34).

1.5 Afgrænsning af patientgruppe (population)

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.

1.6 Målgruppe for retningslinjen

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.

1.7 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 subkutan.
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 (3, 19, 21).
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 subkutan fedt (3, 21, 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 (3, 21, 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 amyloidafløjninger kan have væsentligt forringet absorption. Amyloidafløjninger 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 subkutan 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 (C _{max}) og den omtrentlige tid, der går, fra lægemidlet administreres, til der opnås maksimal plasmakoncentration af lægemiddelstoffet (T _{max}) (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 (24).

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 hurtigtvirkende 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 subkutan væv væk fra muskellaget (3). Hvis hudfolden er fri af musklen, kan hudfolden bevæges frit (46). Hudfolden skal løftes forsigtigt og ikke klemmes så stramt, at det forårsager smerte (3). Se illustration i bilag 5.

2.0 Sammenfatning 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 subkutan i en bestemt anatomisk region på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning?

Hvilken penkanylélængde bør anvendes til at injicere insulin subkutan?

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.

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

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.

2.1.1 Rationale for anbefaling

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 (47) med fire tværsektionsstudier, 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 (47).

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. (3) 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. (3) 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 (48), og en lille "oversigtsartikel" fra 1992 hvor en diabetesplejerske ikke har gennemgået litteraturen systematisk (49).

Selv om anbefalingen af Frid et al. (3) 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. (3) 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.

2.1.2 Gavnige og skadelige virkninger

Ud fra metaanalysen af Mader et al 2024 (47), 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.

2.1.3 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. (3) om rotation af injektioner inden for et anatomisk område er baseret på et enkelt ældre randomiseret crossover-studie uden blinding med 12 patienter inkluderet (48) og en usystematisk oversigtsartikel som beskrevet ovenfor. Studiet er kritisk vurderet med Quality assessment standard for cross-over studies (50).

Et systematisk review med en metaanalyse (47) blev identificeret til at understøtte konsensusanbefalingen fra Frid et al. (3) om at undgå injektion af insulin i områder med lipohypertrofi. Det systematiske review blev kritisk vurderet med AMSTAR 2 (51) og det blev vurderet, at der var alvorlig 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.

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

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

Hurtigtvirkende analoger kan injiceres i alle de anbefalede injektionsregioner, da absorptions hastigheden 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.

2.2.1 Rationale for anbefaling

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 (3, 52, 53); dvs. anbefalingerne af Frid et al. (3), 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. (3). Begge studier understøtter anbefalingerne af Frid et al. (3), og begge studier med hurtigtvirkende 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. (3) 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. (3) henviser til, er tre meget små studier (20-49 personer) og af ældre dato, fra 1985-1993 (54-56). 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 (3, 57-59).

Anbefalingen af Frid et al. (3) (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 (57-59), som ikke er inkluderet i Frid et al. (3), og som alle understøtter anbefalingen i Frid et al. (3). Trimble et al. (57) 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. (58) 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. (59) 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.

2.2.2 Gavnige 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.

2.2.3 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. (3) 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. (53), 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. (52), 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 overførbarehed.

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. (3) samt tre mindre studier, et kohortestudie uden kontrolgruppe og to RCT open label crossover-studier (57-59), hvoraf to studier er udført på raske personer mellem 18 og 64 år (58, 59) med henholdsvis 20 og 21 patienter og et studie med 20 ældre personer > 80 år med type 2-diabetes (57).

2.3 Anbefaling: Hvilken penkanylélængde bør anvendes til at injicere insulin subkutant?

↑ 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 penkanylélængde 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).

2.3.1 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppens stærke anbefaling er baseret på den tilgængelige evidens (3). Anbefalingen af Frid et al. (3) i forhold til penkanylélængde og absorption af insulin er en stærk anbefaling (A1) baseret på fem open label RCT-crossover-studier (60-64) med i alt 579 patienter inkluderet. Alle patienter på nær 12 patienter havde type 1- eller type 2-diabetes. I et enkelt studie (63) 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. (3) er yderligere baseret på konsensus blandt 183 diabeteseksperter fra 54 lande.

I alle studierne, hvor man sammenlignede 4 mm penkanyler 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 penkanyler 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 (65), 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 (65), 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, 62, 63, 66-68). På en række parametre i forhold til anvendelighed og generel præference synes de korte penkanyler at have flere patientoplevede fordele.

2.3.2 Gavnige 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.

2.3.3 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 (3), hvor anbefalingen i forhold til, hvilken penkanyler længde der bør anvendes til at injicere insulin subkutan, er baseret på fem open label RCT crossover-studier. Anbefalingerne af Frid et al. fra 2016 (3) er metodisk kvalitetsvurderet med AGREE II instrumentet Se bilag 6.

Fem open label RCT crossover-studier danner basis for anbefalingerne af Frid et al. (3). 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 (65) 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.

2.4 Anbefaling: Bør der foretages skift af penkanyler ved hver ny insulininjektion for at forebygge lipodystrofi?

↑ Svag anbefaling. Overvej at skifte penkanyler 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.

2.4.1 Rationale for anbefaling

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. (3), 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 (21, 69-72).

Arbejdsgruppen bag denne retningslinje har yderligere identificeret en metaanalyse fra 2016 (73) 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 poollet data fra både børn og voksne. Tre studier (21, 70, 71) fra metaanalysen indgår også i evidensgrundlaget for anbefalingen af Frid et al.. Forfatterne til metaanalysen i Zabaleta et al. (73) konkluderer, at der ikke kan vises en kausal årsagssammenhæng, hvorfor der kan være mange andre faktorer, der påvirker estimatet.

2.4.2 Gavnige 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 (3) finder fordelene ved penkanyle skift ved hver injektion større end de skadelige virkninger.

2.4.3 Kvalitet af evidens

Arbejdsgruppen har vurderet kvaliteten af evidensgrundlaget til meget lav. Se summary of findings i tabel 1.

Det identificerede systematiske review (73) med 25 inkluderede studier, både deskriptive og få eksperimentelle, blev kritisk vurderet ud fra AMSTAR 2 (51) 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 1: 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)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Ingen skift af penkanyle	Risk with Penkanyleskift ved injektion af insulin				
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 konfidensinterval for estimat

2.5 Anbefaling: Bør insulindosis deles i flere injektioner?

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

2.5.1 Rationale for anbefaling

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 (3). Frids A3-anbefaling (en stærk anbefaling baseret på konsensus blandt 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.

2.5.2 Gavn timer 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 erfarer, 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.

2.5.3 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 (3) 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 (3), er kritisk vurderet med lav risiko for bias.

2.6 Anbefaling: Bør injektion af insulin foretages i løftet hudfold?

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 kanylélængde, 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 penkanylélængden, 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.

2.6.1 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppens praksisanbefaling er baseret på anbefalingerne fra Frid et al., som er konsensusbesluttet af 183 diabetes eksperter fra 54 lande (3). I deres A1 anbefaling lægges vægt på et studie af Hirsch et al. fra 2010 (64). Hirsch sammenlignede en 4 mm penkanyle med 5 og 8 mm kanyler 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 (62). 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 kanylélængden. 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 subkutan 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 (3).

2.6.2 Gavnlig 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 penkanylélængden, f.eks. hos personer med BMI under 18 eller sparsomt subkutan fedtlag, er der risiko for at give en intramuskulær injektion med insulin, hvis ikke der løftes hudfold trods anvendelse af 4 mm penkanyle.

2.6.3 Kvalitet af evidens

Kvaliteten af evidensen er lav, baseret på den kritiske vurdering af studiet af Hirsch et al. (64), 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. (3) henviser til. Se kritisk vurdering af studiet i bilag 6.

2.7 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, hudinfektion, 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) (65). 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, 62, 63, 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.

2.8 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 hudinfektion forud for insulininjektion. Der blev ikke identificeret studier, som direkte omhandlede dette.

I studiet af Krall et al. (65), der er beskrevet under punkt 2.7 om 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 penkanylélængde. De sundhedsprofessionelle indikerede desuden, at mindre kanylélængde er vigtig i forhold til patienters motivation for opstart af insulin.

2.9 Sammenfatning af evidens PICO 1

Kliniske retningslinjer

I forhold til PICO 1 identificerede litteratursøgningen syv internationale sæt af anbefalinger (3) (16, 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 (4).

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 (3), og er beskrevet metodisk i publikationen "New Insulin Delivery Recommendations", som blev udgivet i *Mayo Clinic Proceedings* (3). 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 (16), bygger på de originale anbefalinger fra 2016 af Frid et al. (3), 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 subkutan 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 penkanylélængde med vurdering af glykæmiske ændringer og/eller injektionskomplikationer blandt to grupper, voksne og børn med diabetes. Seks studier indgik i reviewet: tre RCT'er (64, 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. (3). Arbejdsgruppen har yderligere identificeret et nyt systematisk review med en metaanalyse fra 2024 (47) 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]) (47).

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. (3, 52, 53, 57-59). 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 Proceedings (3), et systematisk review (47) samt fem primære studier (52, 53, 57-59).

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 subkutan i et bestemt område på kroppen for at sikre den tilsigtede virkning? 3) Hvilken penkanyle længde bør der anvendes til at injicere insulin subkutan? 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. (3) 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. (3) 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 (3) 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 subkutan 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. (3) 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" (50). 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 (53) 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:

$\pm 18,7$ 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 (57) 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 $7,1 \pm 0,2$ % [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 subkutan 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 (58) 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 $\leq 6,0$ 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 (59) 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 subkutan 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 % C_{max}; ~ 20 min) og tid til maksimal koncentration (t_{max}; ~ 55 min) var alle ens mellem injektionsregioner. Tidlig eksponering inden for de første 2 timer efter injektion (AUC_{Asp,0–1t} og AUC_{Asp,0–2t}) såvel som maksimal koncentration (C_{max}) var sammenlignelige for abdomen og overarm, men var $\sim 25\%$ lavere for femur, som tidligere set for andet måltids insulinprodukter. Den samlede eksponering (AUC_{Asp,0–t}) var ens for abdomen, overarm og femur, og absolut biotilgængelighed var $\sim 80\%$ efter subkutan administration af det hurtigtvirkende aspart i alle tre injektionsregioner. Forfatterne konkluderer, at den aktuelle undersøgelse understøtter de ultrahurtige farmakokinetiske karakteristika ved hurtigtvirkende 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 overførbare og uklarhed om alle outcomedata er rapporteret.

Santosa et al., 2018 (52) 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 hurtigtvirkende 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.

3.0 Sammenfatning - 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 huddeinfektion 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 huddeinfektion 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.

3.1 Anbefaling: Bør der foretages skift af penkanyle ved hver ny insulininjektion?

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

3.1.1 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppens anbefaling i relation til at overveje at foretage skift af penkanyler ved hver ny insulininjektion for at undgå infektion er baseret på anbefaling fra Frid et al. (3) samt et systematisk review med en metaanalyse fra 2016 (73). Metaanalysen er baseret på fem studier (73, 84-88), 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 penkanyler men sprøjte og kanyler. Metaanalysen med de fem inkluderede studier viste ingen forskel i tegn på infektion ved hhv. genbrug af pen- og sprøjtekanyler og skift af pen- og sprøjtekanyler (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. (73) metaanalyse med 77 voksne patienter inkluderet, som heller ikke viste forskel i tegn på infektion ved hhv. skift af penkanyler og sprøjtekanyler og genbrug af pen- og sprøjtekanyler (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 kanyler og ikke penkanyler.

Anbefalingen fra Frid et al. (3) er, at der bør foretages skift af penkanyler ved hver ny insulininjektion (A2), hvilket er baseret på flere surveys og et enkelt RCT af ringe kvalitet pga. alvorlige risiko for bias (73). 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. Forfatterens 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.

3.1.2 Gavnige 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 (21, 70). 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. (3) finder fordelene ved penkanyler skift ved hver injektion større end de skadelige virkninger.

3.1.3 Kvalitet af evidens

Kvaliteten af den inkluderede evidens er vurderet lav.

Konsensusbeslutningen af Frid et al. (3) er baseret på flere surveys og et enkelt RCT med 45 patienter af ringe kvalitet med alvorlig risiko for bias (se appendix 8 i Frid et al. (3)).

Det identificerede systematiske review (73) med 25 studier inkluderet, både deskriptive og få eksperimentelle studier, blev kritisk vurderet ud fra AMSTAR 2 (51) 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 (89) af de to RCT-studier er der brugt sprøjte og kanyler, hvor denne kliniske retningslinje undersøger penkanyler, og der kan derfor være risiko for manglende overførbarehed.

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 alvorlig 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 alvorlig bias (74).

3.2 Anbefaling: Bør der foretages huddesinfektion forud for injektion af insulin i borgerens eget hjem eller på bosteder og plejehjem?

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%.

3.2.1 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppens konsensusanbefaling for desinfektion af huden før injektion af insulin på hospital er baseret på en anbefaling fra Frid et al., 2016 (3) (A2) samt en anbefaling fra Statens Seruminstitut

(24). 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. (3) 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. (3) (A3) og en anbefaling fra Statens Serum institut (24), og ved begge anbefalinger er der manglende evidens.

3.2.2 Gavnige 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.

3.2.3 Kvalitet af evidens

Praksisanbefalingerne for desinfektion før injektion af insulin fra Frid et al. (3) 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 (3) 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.

3.3 Patientperspektiv og sundhedsprofessionelles perspektiv

Jf. punkt 2.6 og 2.7 blev der ikke identificeret kvalitative undersøgelser af patienters og sundhedsprofessionelles perspektiv til at understøtte anbefalingerne i PICO 2.

3.5 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 (3). 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 kanylle 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. (3) 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 13.289 patienter 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. (3) 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. (3) for gennemgang af inkluderede primærstudier, der støtter op om hver enkelt anbefaling

Systematiske reviews

Ved litteraturgennemgangen blev der identificeret et enkelt systematisk review (73) 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 poollet 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 (87) er inkluderet i den adapterede anbefaling fra Frid et al., 2016 (3). I det andet RCT-studie fra 1989 (89), blev der brugt kanyler 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 penkanyler 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 Proceedings (3) 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. (3).

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 penkanyler. To grupper (gruppe A og B) på 25 deltagere med type 2-diabetes ($n = 50$) og tilsvarende grupper af alders- og kønsmatched (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 $63,7 \pm 11,5$ år og BMI $31,0 \pm 6,0$ kg/m² for deltagerne med diabetes i alderen $63,2 \pm 11,08$ år og BMI $25,0 \pm 3,7$ kg/m² af patienter uden diabetes (kontroller). Gruppe B bestod af 22 mænd og 28 kvinder parvis fra (alder $65,65 \pm 15,73$ år, BMI $31,5 \pm 6,9$ kg/m²) og kontroller (alder $64,12 \pm 15,38$ år, BMI $25,8 \pm 5,5$ kg/m²). 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.

Referencer:

Angives efter Vancouver Citing and Referencing Style (LINK 2021)

1. 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.
2. Sundhedsstyrelsen. METODEHÅNDBOGEN Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. 3 ed: Sundhedsstyrelsen; 2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Consortium ANS. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017.
7. Insulin medicin.dk2023 [updated 2023; cited 2023 01092023]. Available from: <https://min.medicin.dk/laegemiddelgrupper/Grupper/315279>.
8. 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>.
9. Diabetesforeningen. Diabetestal 2023 [Available from: <https://www.diabetestal.nu/>].
10. 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>.
11. 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.
12. 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.
13. Retningslinjer CfK. Injektion af insulin til voksne med diabetes www.cfkr.dk: Center for Kliniske Retningslinjer; 2015.
14. Pandya N, Losben N, Moore J. Optimizing insulin delivery for patients with diabetes. Geriatr Nurs. 2018;39(2):138-42.
15. 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.
16. Technique TUFIFfl. The UK & IRE Injection and Infusion Technique Recommendations 5th Edition II December 2020. <http://fit4diabetes.com/ireland/>: The UK & FIT Ireland Forum for Injection Technique; 2020. p. 18.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. UK FUFFIT. The UK Injection and Infusion Technique Recommendations 4th Edition. FIT UK Forum for Injection Technique UK; 2016.
24. Institut SS. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer Desinfektion i sundhedssektoren. Statens Serum Institut: Central Enhed for Infektionshygiejne Statens Serum Institut; 2024.
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.
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).
28. Diabetesforeningen. Diabetestest.nu <https://www.diabetestest.nu/2024> [cited 2024 14.03]. Available from: <https://www.diabetestest.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.
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.
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.
32. Sundhed.dk. Hæmoglobin A1c (HbA1c) sundhed.dk2023 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-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.
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.
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.
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. Sjølland 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.
 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.
 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. 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.
 48. 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.
 49. Davis ED CP. Site rotation... taking injectable therapy. Diabetes Forecast. 1992;45:54-6.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Beckley JR, Longyhore DS. Effect of changing insulin injection site on glycemic variability. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013;70(11):938-40.
 54. Frid A, Linde B. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM. Diabetes Res Clin Pract. 1993;21(2-3):137-41.
 55. 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.
 56. 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.

57. Trimble LA, Meneilly GS. Optimizing insulin absorption and insulin injection technique in older adults. *Diabetes Care*. 2014;37(6):e127-8.
58. 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.
59. 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.
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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
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.
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.
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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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 & Therapeutics*. 2015;17:A58-A9.
73. Zabaleta-del-Olmo E, Vlachos 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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV, editors. *The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus* 2011.
88. 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.
89. 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.
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.

92. kvalietsprogram R-Rk. <https://www.rkkp.dk/2024> [Available from: [https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/Dansk Diabetes Database/](https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/Dansk_Diabetes_Database/)].

