

EADV-Richtlijn

‘Het toedienen van insuline met de insulinepen’ (Herziening van de versie uit 2008)

Onder redactie van:

N.M. la Croix, MANP, diabetesverpleegkundige, Zaans Medisch Centrum, Zaandam

A.H.M. van Haarlem, MSc, verpleegkundig specialist diabetes, Maastricht
Universitair Medisch Centrum, Maastricht

S.C. Holleman-Herbert, B. Cur., diabetesverpleegkundige, Máxima Medisch
Centrum, Veldhoven

G.C. IJzerman, diabetesverpleegkundige, thuiszorgorganisatie V érian, Apeldoorn

G. Kreugel, MSc, diabetesverpleegkundige, Universitair Medisch Centrum
Groningen, Groningen

H. Nouwen, diabetesverpleegkundige, IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel

J. W.M.T. Pinxt –Claessens, (kinder)diabetes- en researchverpleegkundige,
verpleegkundig specialist diabetes in opleiding, Maastricht Universitair Medisch
Centrum, Maastricht

A.M. van Strijp, BN, coördinerend diabetesverpleegkundige, Coöperatie Huisartsen
Amsterdam Groot-Zuid, Amsterdam

J.F. Hensbergen (*Projectleider*), MHsc, diabetesverpleegkundige, Haaglanden
Medisch Centrum, Den Haag

© 2017 EADV

Alle rechten voorbehouden. Informatie uit deze uitgave mag alleen met voorafgaande schriftelijke toestemming van de EADV worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt.

Inhoud

Samenvatting	3
Inleiding	4
1 Insulinepennen, pennaalden en overige hulpmiddelen	6
1.1 Insulinepennen	6
Wegwerp-, navulbare pen	6
Gebruiksgemak	6
1.2 Pennaalden	8
Lengte van de pennaald	9
Gauge	12
Hergebruik van pennaalden	13
Het gebruik van beveiligde pennaalden	14
1.3 Overige hulpmiddelen bij injecteren	16
Naaldcontainers	17
2 Voorbereiding van de insulinetoediening	18
2.1 Angst voor injecties	18
2.2 Ontsmetten van de huid en het materiaal	20
2.3 Voorbereiding insulinepen	21
Het mengen van troebele insuline	21
Temperatuur van insuline (bij bewaren en toedienen)	23
Functietest	24
2.4 Maximale toe te dienen volume per injectie	26
3 Injectieplaats	28
3.1 Dikteverschil in subcutaan vetweefsel	28
3.2 De injectieplaats: humane en analoge insuline	30
3.3 Lipohypertrofie	32
Preventieve maatregelen	32
Controle van de injectieplaatsen	35
Adviezen aan patiënten bij reeds aanwezige huidschade	37
3.4 Overige huidafwijkingen	38
4 Uitvoering van de injectie	39
4.1 De wijze van pennaald in de huid plaatsen	39
4.2 Door kleding injecteren	41
4.3 Snelheid van injecteren en duur van pennaald in huid	43
4.4 Verwijderen van de pennaald van de insulinepen na injectie	44
4.5 Masseren van de geïnjecteerde huid	45
4.6 Factoren die mogelijk van invloed zijn op de absorptie van insuline	46
5 Verantwoording van de werkwijze	47
Bijlage 1: Insuline en insulinepennen in Nederland (anno 2017)	54
Bijlage 2: Pennaalden in Nederland (anno 2017)	56
Bijlage 3: Overzicht literatuur	59
Bijlage 4: Referenties	72

Samenvatting

Achtergrond

Veel mensen met diabetes mellitus dienen dagelijks insuline toe met de insulinepen. Een correcte uitvoering van deze injecties is belangrijk om het gewenste werkingsprofiel van de toegediende insuline te bereiken en eventuele nadelige effecten ervan waar mogelijk te beperken. De EADV-richtlijn 'Het toedienen van insuline met de insulinepen' uit 2008 was verouderd en diende te worden herzien.

Doel

Deze monodisciplinaire richtlijn beoogt alle diabeteszorgverleners te voorzien van wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen op het gebied van insulinetoediening met de insulinepen. Hierbij wordt specifiek aandacht besteed aan 1. de materialen, zoals de pennaalden en insulinepennen, 2. de voorbereiding van een insuline-injectie, met bijvoorbeeld aandacht voor spuitangst, 3. de plaats waar de insuline moet worden toegediend, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen de diverse insulinesoorten en 4. de technische uitvoering van de injectie.

Methode

Er is een systematische literatuurstudie uitgevoerd in de belangrijkste databases naar studies gepubliceerd van 2008 tot en met augustus 2016. Mogelijk relevante artikelen zijn op basis van titel en samenvatting geselecteerd en op basis van de volledige tekst beoordeeld op relevantie en bewijskracht door minimaal twee personen. De studieresultaten zijn vastgelegd in een overzichtsbestand. Daarnaast is gezocht naar aanvullende informatie en inzichten in internationale richtlijnen die na 2010 verschenen zijn. De aanbevelingen uit deze richtlijnen zijn ter vergelijking meegenomen met de bevindingen uit de literatuur.

Resultaten

Van de 255 geselecteerde artikelen bleven er aanvankelijk 91 over die zijn gebruikt in deze richtlijn. Twee nieuw verschenen systematische reviews en een research-artikel in 2016 (Frid et al., Zabaleta-del-Olmo et al. en Spollett et al.) maakten het gebruik van enkele kleine studies minder relevant omdat deze verwerkt waren in deze kwalitatief hoog staande publicaties. Uiteindelijk zijn 23 artikelen gebruikt voor de aanbevelingen. De niveaus van aanbevelingen variëren van niveau 1 (2), niveau 2 (20) en niveau 3 (6). Alle aanbevelingen zijn samengevat in de samenvattingskaart.

Conclusies

Op basis van 53 artikelen, 5 (inter)nationale richtlijnen, expert opinions en overige informatie (wetgeving en medicatie-bijsluiters) worden 22 aanbevelingen gedaan over het injecteren van insuline met de insulinepen. Afhankelijk van de mate van bewijskracht kunnen deze aanbevelingen bepalend of richtinggevend zijn voor de dagelijkse praktijk.

Met deze richtlijn wordt nationaal en internationaal verder tegemoet gekomen aan de behoefte aan wetenschappelijk onderbouwde adviezen ten aanzien van het injecteren van insuline met de insulinepen.

Inleiding

Diabetes mellitus, verder kortweg diabetes genoemd, is een van de meest voorkomende chronische ziekten in Nederland.¹ De diagnose is gesteld bij 1,1 miljoen mensen en dagelijks krijgen ruim 150 mensen te horen dat zij diabetes hebben. Negen op de tien mensen met diabetes hebben diabetes type 2.

Diabetes presenteert zich in verhoogde bloedglucosewaarden. Type 1 diabetes kan alleen met insulinetherapie behandeld worden. Bij type 2 diabetes wordt de behandeling gestart met leefstijladviezen, vaak aangevuld met bloedglucoseverlagende tabletten. Bijna de helft van alle mensen met type 2 diabetes heeft uiteindelijk ook insuline nodig.

Insuline kan op verschillende manieren worden toegediend. De meest gehanteerde manier is het injecteren van insuline met een insulinepen en daarbij behorende pennaalden. Insulinespuitjes worden in Nederland vrijwel niet meer gebruikt. Deze EADV-richtlijn geeft aanbevelingen, gebaseerd op wetenschappelijke literatuur, internationale richtlijnen en ervaringsdeskundige informatie, over het injecteren van insuline met de insulinepen. Hiermee draagt EADV als beroepsorganisatie voor diabeteszorgverleners bij aan de voortdurende ontwikkeling van kwalitatief hoogwaardige diabeteszorg in Nederland.

Herziening richtlijn 2008

In 2008 is de EADV-richtlijn 'Het toedienen van insuline met de insulinepen' verschenen.² Deze richtlijn heeft de afgelopen jaren haar nut bewezen, af te leiden uit de verzoeken tot bronvermelding, gebruik in protocollen en verzoeken tot vertaling in Engels en Turks. Een herziening ervan was gepland circa vijf jaar na verschijning.

De inhoud van de richtlijn uit 2008 is voor een groot deel nog steeds actueel. De aanpassingen waren vooral noodzakelijk door nieuwe ontwikkelingen, zoals insuline in andere concentraties en kortere pennaalden. Daarnaast waren er verzoeken tot uitgebreidere informatie over bijvoorbeeld de verschillende soorten insulinepen en veilige pennaaldsystemen. Deze herziene versie van de richtlijn komt in plaats van en kan volledig los gelezen worden van de richtlijn uit 2008.

Opzet van de richtlijn

In vier hoofdstukken worden de opeenvolgende handelingen van het injecteren besproken. Dit begint met de keuze voor materialen, zoals insulinepen en pennaalden. Daarna volgt de voorbereiding van de injectie, de keuze voor de plaats in het lichaam waar wordt geïnjecteerd en de uitvoering van de injectie zelf. De onderwerpen 'lengte van de pennaald', 'injectieplaats' en 'techniek van injecteren' zijn in aparte hoofdstukken beschreven maar hangen nauw met elkaar samen. Voor sommige onderwerpen, zoals 'bewaaradviezen', 'lipohypertrofie' en 'veiligheidsmaatregelen', is getracht een logische plek te vinden in de diverse hoofdstukken. Tot slot wordt in hoofdstuk 5 een verantwoording van de werkwijze gegeven.

Doelgroep en vraagstelling

De richtlijn is ontwikkeld door diabetesverpleegkundigen en is bedoeld voor alle (diabetes)zorgverleners die te maken hebben met het geven van educatie over en het toedienen van insuline met een insulinepen. De richtlijn kan als basis dienen voor het ontwikkelen van lokale protocollen.

De vraag die in deze richtlijn centraal staat, luidt:

Wat is de aanbevolen wijze van injecteren van insuline met een insulinepen voor mensen met diabetes mellitus, teneinde de bloedglucoseregulatie te optimaliseren en eventuele nadelige effecten te minimaliseren?

Hieruit zijn vier deelvragen geformuleerd, die centraal staan in de vier hoofdstukken. De aanbevelingen geven antwoord op de gestelde deelvragen.

Informatie is verkregen door het verrichten van een systematisch literatuuronderzoek en recent verschenen richtlijnen binnen en buiten Europa. Daarnaast heeft de werkgroep input verzameld van diabeteszorgverleners in klankbordgroep bijeenkomsten, bij de DVN (Diabetes Vereniging Nederland), via diverse ervaringsdeskundigen en bij experts van farmaceutische bedrijven.

Op basis van de conclusies uit de literatuur, de verkregen informatie en de eigen ervaringen uit de dagelijkse praktijk, heeft de werkgroep met elkaar de aanbevelingen geformuleerd.

De procedure van verkrijgen van informatie tot en met het formuleren van aanbevelingen staat beschreven in het laatste hoofdstuk.

1 Insulinepennen, pennaalden en overige hulpmiddelen

De deelvraag die in dit hoofdstuk centraal staat, luidt:

Welke keuzes worden gemaakt ten aanzien van de materialen en hulpmiddelen?

Hierbij komen diverse insulinepennen aan bod, evenals de pennaalden. Tevens worden onderwerpen als hergebruik van materialen en diverse hulpmiddelen besproken.

1.1 Insulinepennen

Inleiding

In eerste instantie bepaalt de voorgeschreven insuline de keuze voor de insulinepen. De verschillende merken hebben meestal bijbehorende insulinepennen en de mogelijkheid van uitwisselen is beperkt.

De ontwikkelingen op het gebied van insulinepennen gaan snel, insulinepennen verschijnen en verdwijnen en informatie is al snel achterhaald. In de grote hoeveelheid literatuur is getracht een keuze te maken in relevantie door te kijken naar insulinepennen die in Nederland beschikbaar zijn. Literatuur, verschenen voor 2011, is (meestal) niet meer meegenomen.

Insulinepennen en -patronen zijn voor strikt individueel gebruik. Theoretisch gezien kan lichaamseigen materiaal van een patiënt in de insulinepen of -patroon terecht komen waar een andere gebruiker mee besmet zou kunnen raken.^{3,4}

Hakre et al.⁵ onderzocht de kennis van verpleegkundigen over individueel gebruik van insulinepennen op basis van een melding vanuit een militair ziekenhuis.

Ondanks training was een kwart van de geïnterviewde verpleegkundigen niet op de hoogte van het voorschrift dat insulinepennen voor strikt individueel gebruik zijn. In bijlage 1 is een overzicht van de huidige in Nederland verkrijgbare insuline en insulinepennen toegevoegd.

Samenvatting van de literatuur

Wegwerp-, navulbare pen

In de literatuur zijn veel publicaties gevonden waarin de prestaties van nieuw verschenen insulinepennen worden vergeleken met reeds in gebruik zijnde navulbare insulinepennen.^{6,7,8} en wegwerp-insulinepennen^{9,10,11,12,13,14}.

Bij het vergelijken van de insulinepennen is in de studies gekeken naar het gebruiksgemak, de nauwkeurigheid van en de tevredenheid met de insulinepennen en het gemak waarmee zorgverleners de insulinepennen uit kunnen leggen. De geteste insulinepennen scoren goed op de meeste eindpunten. Veel studies zijn opgezet door de fabrikanten van de materialen en de daarbij behorende insuline. De conclusies dienen met het nodige voorbehoud gebruikt te worden.¹⁵ Er zijn geen algemene studies gevonden waarin wegwerp- en navulbare insulinepennen met elkaar worden vergeleken.

Gebruiksgemak

Er zijn insulinepennen die zich onderscheiden op basis van specifieke kenmerken. Voor kinderen en insulinegevoelige volwassenen kunnen insulinepennen met kleinere doseerstappen uitkomst bieden.^{16,17,18,19,20}

Het gebruik van een insulinepen met geheugenfunctie kan behulpzaam zijn ter bevordering van de therapietrouw en voor patiënten die vergeetachtig zijn of moeite hebben zich te concentreren.^{21,22,23,24,25,26}

De insulinepen waarbij de doseerknop niet uitdraait, maakt het injecteren voor patiënten met een slechte handfunctie gemakkelijker.^{27,28,29,30,31,32} Het belang van een eenduidig te bedienen doseerknop komt naar voren in het onderzoek van Shah et al³³ Hierin staat een aantal cases beschreven waarin onder-dosering plaatsvindt doordat de doseerknop wordt teruggedraaid zonder insuline toe te dienen. Bij angst voor injecteren kan een naadloos insulinepensysteem uitkomst bieden.^{34,35}

Toekomstige 'smart' insulinepennen hebben nieuwe functionaliteiten zoals een ingebouwde calculator met een doseringsadvies, geavanceerdere geheugenfuncties en een automatische transmissie van de dosering naar een mobiel dagboek.³⁶

Richtlijnen

In de NICE-richtlijnen³⁷ wordt aanbevolen om materialen af te stemmen op de mogelijkheden van de individuele patiënten, ten einde hen in staat te stellen zelfstandig insuline in de juiste dosering toe te dienen. Daarbij dient rekening te worden gehouden met beperkingen van psychische en fysieke aard.

Conclusies

Bij gebrek aan objectief en vergelijkend onderzoek kunnen uit de literatuur slechts voorzichtig conclusies worden getrokken over de voorkeur voor bepaalde insulinepennen. Het is wel van belang dat zorgverleners de eigenschappen van de diverse insulinepennen kennen zodat zij bij het voorschrijven de insulinepennen kunnen afstemmen op de individuele patiënt.

Er zijn aanwijzingen dat insulinepennen met een geheugenfunctie te verkiezen kunnen zijn bij vergeetachtigheid en / of moeite met concentratie (niveau 3)

B: Danne et al., 2012

C: Klausmann et al., 2013, Guo et al., 2012, Adolfsson et al., 2012

D: Jacob Hyllested-Winge et al., 2016, Xue & Mikkelsen, 2013

Er zijn aanwijzingen dat insulinepennen met een doseerknop in stappen van minder dan een eenheid kunnen worden aanbevolen voor kinderen en insulinegevoelige volwassenen (niveau 3)

B: Wong et al., 2013

C: Klonoff et al., 2015, Adolfsson et al., 2012

D: Jacob Hyllested-Winge et al., 2016, Abul-Ainine et al., 2012

Er zijn aanwijzingen dat insulinepennen met een doseerknop die niet verder uitsteekt naarmate de dosering wordt opgedraaid, geschikt zijn voor patiënten met een verminderde handfunctie (niveau 3)

B: Pfützner et al., 2014, Nadeau et al., 2012

C: Pafili & Papanas, 2014, Bailey & Campos, 2012

D: Yeager et al., 2013, Garg et al., 2011

Overwegingen van de werkgroep

De keuze voor een insulinepen wordt voornamelijk bepaald door de insuline die de patiënt gaat gebruiken. Daarnaast kan functioneringsgericht gekozen worden, waarbij patiënteigenschappen, beperkingen en voorkeuren versus functionaliteiten van de diverse insulinepenen tegen elkaar worden afgewogen.

De meeste onderzoeken over het gebruik van insulinepenen zijn verricht door of met ondersteuning van insulinepen-producerende bedrijven. De werkgroep doet daarom bewust geen uitspraken over voorkeur voor bepaalde merken insulinepenen.

In het kader van gebruiksgemak kan vermeld worden dat er hulpmiddelen beschikbaar zijn die het voor patiënten mogelijk maken om ondanks beperkingen zelfstandig insuline toe te dienen.

De werkgroep heeft zich gebogen over de vraag of kosten- en / of milieubelasting argumenten kunnen zijn in de keuze tussen wegwerp- en navulbare insulinepenen. Bij navraag lijkt het prijsverschil verwaarloosbaar. In hoeverre de verschillende insulinepenen en -patronen het milieu belasten is onduidelijk.

De werkgroep wil expliciet vermeld hebben dat insulinepenen voor strikt individueel gebruik zijn.

Aanbeveling

Neem bij het voorschrijven van insuline de functionaliteiten van de daarbij horende insulinepen in overweging waarbij geen duidelijke voorkeur is voor wegwerp- of navulbare insulinepenen.

Neem in acht dat insulinepenen voor strikt individueel gebruik zijn.

1.2 Pennaalden

Inleiding

Een geschikte pennaald past op de insulinepen, doorboort de huid met zo min mogelijk pijn en schade en zorgt ervoor dat de juiste dosering insuline in het subcutaan vetweefsel komt. In bijlage 2 is een overzicht van de huidige, in Nederland verkrijgbare, pennaalden met de daarbij behorende eigenschappen.

De prijzen voor pennaalden lopen fors uiteen. Dit kan een rol spelen in de mate waarin pennaalden voor patiënten beschikbaar zijn.

Bij het bestuderen van de literatuur over pennaalden werd tevens informatie gevonden over de mogelijke voordelen van de wijze waarop een pennaald op de insulinepen bevestigd wordt. Veelal is de bevestiging draaiend, met schroefdraad, maar er zijn ook pennaalden beschikbaar met een kliksysteem. Vooral mensen met een verminderde handfunctie³⁸ en kinderen³⁹ zouden hier profijt van kunnen hebben. Een pennaald die als prettig wordt ervaren, bijvoorbeeld door de wijze van bevestiging, kan drempelverlagend werken voor het volhouden van het toedienen

van insuline. Innovatieve ontwikkelingen op dit gebied worden van harte aangeprezen.⁴⁰

Lengte van de pennaald

De pennaalden zijn de afgelopen jaren steeds korter geworden. De kortste pennaalden hebben bij het verschijnen van deze richtlijn een lengte van 4 mm.

Samenvatting van de literatuur

In de aanbevelingen voor insuline-injectietechnieken, gebaseerd op literatuuronderzoek, de analyse van internationale vragenlijsten en een breed forum van experts, zegt Frid.⁴¹ over de lengte van de pennaald dat 6 en 8 mm, voor respectievelijk kinderen en volwassenen, nu als lang worden beschouwd. Pennaalden met een lengte van 6 mm of langer geven een groter risico op een intramusculaire injectie zonder bewijs voor een verbeterde glykemische regulatie. Pennaalden met een lengte van 4-5 mm zouden veiliger, acceptabeler voor de patiënt en minder pijnlijk zijn. Korte pennaalden met een lengte van 4 mm zijn adequaat om het subcutaan vetweefsel te bereiken met nauwelijks risico op intramusculair injecteren. Daarmee zou het de veiligste pennaald zijn voor kinderen en volwassenen, ongeacht leeftijd, geslacht, etniciteit of BMI. Hierbij dienen wel de aanbevolen injectietechnieken gevolgd te worden. De 5 mm-pennaald is, net als de 4 mm-pennaald, ook geschikt voor de meeste kinderen en (obese) volwassenen.⁴² Patiënten met tremoren of andere handicaps die het onmogelijk maken om met een 4 mm pennaald te injecteren, kunnen langere pennaalden gebruiken.

In een studie onder 12 gezonde Japanse volwassen mannen liet Hirose et al.⁴³ insuline toedienen met pennaalden van verschillende lengtes en van verschillende fabrikanten. Doel van de studie was het observeren van verschillen in de farmacokinetiek en –dynamiek van insuline bij de diverse lengtes van pennaalden. De snelheid van opname van insuline leek bij de diverse pennaalden gelijk te blijven en het gebruik van 4 mm-pennaalden gaf geen nadelige effecten op de werking van insuline.

In de veronderstelling dat er bij zorgverleners weerstand bestaat tegen het gebruik van korte pennaalden, verrichtte Berard et al.⁴⁴ een observatief onderzoek naar de veiligheid en tevredenheid bij gebruik van 5 en 8 mm-pennaalden onder 66 obese patiënten. Bij toediening van een gemiddelde dosis van 50 eenheden insuline werd geen verschil gevonden in HbA1c. De 5 mm-pennaalden werden als prettiger ervaren en gemakkelijker in gebruik.

Bij injectie van radioactief gelabelde insuline in een lap varkensvlees met pennaalden korter dan 5 mm vond Wittmann et al.⁴⁵ iets meer lekkage bij pennaalden van 4,5 mm naarmate de dosis toegediende insuline groter werd. De hoeveelheid gelekte insuline bleef echter gering.

Er zijn mogelijk patiënten voor wie de kortere pennaalden minder effectief of gebruiksvriendelijk zijn.⁴⁶ O’Neal beschrijft het proces van het steeds korter worden van pennaalden, van de 16 mm-pennaalden in 1985 tot de 4 mm-pennaalden nu. Met toename van kennis van de dikte van het subcutaan vetweefsel en de risico’s op

intramusculaire injecties, is er een (terechte) trend zichtbaar naar steeds kortere pennaalden. De voordelen van korte, 4-5 mm-pennaalden zijn evident maar O'Neal laat aan de hand van casuïstiek zien dat een individuele benadering noodzakelijk blijft. In incidentele gevallen is zelfs een 12,7 mm-pennaald het meest geschikt.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn⁴⁷ wordt verslag gedaan van een systematische literatuurstudie naar de verschillen tussen de diverse lengtes van pennaalden op glykemische regulatie. De vraag die hierbij centraal stond, luidde: 'kunnen pennaalden met een lengte van 4, 5, 6 en 8 mm worden gebruikt om insuline subcutaan te injecteren bij volwassenen met diabetes'? De glykemische regulatie was hierbij de uitkomstmaat. De resultaten van de literatuurstudie laten zien dat er geen verschil in glykemische regulatie is bij het gebruik van de diverse pennaalden. De injectietechniek dient wel te worden aangepast aan de lengte van de pennaald. De aanbevelingen in de richtlijn luiden:

- 4 en 5 mm-pennaalden kunnen gebruikt worden door volwassenen, met gebruik van een loodrechte injectietechniek. Bij een BMI minder dan 18,5 kg/m² of een dunne subcutane vetlaag is injecteren met huidplooi gewenst
- 6 mm-pennaalden kunnen gebruikt worden als onder een hoek van 45° geïnjecteerd wordt. Wel of geen huidplooi is een klinische beslissing
- Er lijkt geen reden te zijn om 8 mm-pennaalden te gebruiken. Bij de keuze voor een 8 mm-pennaald is individuele aandacht van de zorgverlener nodig voor de juiste injectietechniek. Injecteren onder een hoek van 45° lijkt gewenst.

Voor de NICE-richtlijnen⁴⁸ is specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de optimale naaldlengte en gekeken naar de uitkomsten op de glykemische regulatie (HbA1c), nadelige effecten, hypoglykemieën, pijn en patiënttevredenheid. Hoewel de studies hier niet op gericht waren is tevens gekeken naar het effect op comfort bij het injecteren, therapietrouw, ernstige hypoglykemieën en kwaliteit van leven. Er werd geen bewijs gevonden voor voordelen van pennaalden met een lengte van 4-5 mm in vergelijking tot pennaalden met een lengte van 6-8 mm wat betreft verbetering op glykemische regulatie. Pennaalden van 4-5 mm scoorden iets beter op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn praktisch van aard: als er sprake is van problemen zoals pijn, huidreacties of lekkage van de insuline, probeer dan een andere pennaaldlengte. Als er geen klinisch relevante voordelen zijn, voldoet de goedkoopste pennaald.

In de Italiaanse richtlijn⁴⁹ wordt de lengte van de pennaald gezien als een bepalende factor voor een optimale absorptie van de insuline. Pennaalden met een lengte van minder dan 8 mm verkleinen de kans op injecties in het spierweefsel. Korte, 4 mm-pennaalden, verdienen de voorkeur en laten geen nadelige effecten zien. De injectie met een 4 mm-pennaald is bovendien makkelijker uit te voeren en aan te leren.

Conclusies

Bij gebrek aan objectief en vergelijkend onderzoek kunnen uit de literatuur slechts voorzichtig conclusies worden getrokken over de voorkeur voor pennaalden.

Het is aangetoond dat pennaalden met een lengte van 4-5 mm een vergelijkbare glykemische regulatie geven als pennaalden met een lengte van 6 mm of langer (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B: Hirose et al., 2013 (4 mm)

C: Berard et al., 2015 (5 mm)

Richtlijnen: NICE 2015, Denemarken 2015, Italië 2014

Het is aangetoond dat veel patiënten een voorkeur hebben voor pennaalden met een lengte van 4-5 mm (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

C: Berard et al., 2015 (5 mm)

Richtlijnen: NICE 2015, Denemarken 2015, Italië 2014

Overwegingen van de werkgroep

De literatuur over pennaalden is veelal niet objectief te noemen. Onderzoeken zijn meestal verricht door, of met ondersteuning van, pennaald-producerende bedrijven. Vaak is het doel van de studie 'aantonen dat een pennaald van een bepaalde lengte geen nadelige effecten heeft'. Hierbij wordt niet aangetoond dat pennaalden met een andere lengte, meestal een lengte van > 5 mm, ongeschikt of onbetrouwbaar zouden zijn. De conclusies en aanbevelingen dienen met deze kanttekening te worden bekeken.

De keuze voor de lengte van een pennaald is niet los te zien van de dikte van het subcutaan vetweefsel. Ook de injectietechniek van de patiënt is medebepalend voor de keuze van de lengte van de pennaald.

Pennaalden met een lengte van ≥ 8 mm lijken meer kans te geven op onbedoeld intramusculair injecteren en lijken geen andere voordelen te bieden ten opzichte van de kortere (4-6 mm) pennaalden.

Aanbeveling

Geef een advies over de lengte van de pennaald afgestemd op de dikte van het subcutaan vetweefsel en de gewenste injectietechniek.

Bied de mogelijkheid om met een 4-5 mm pennaald, loodrecht, te injecteren.

Adviseer om bij gebruik van pennaalden van 6–8 mm, onder een hoek van 45°, te injecteren.

Gauge

De gauge, de diameter van de pennaald, kan medebepalend zijn voor de keuze tussen de diverse pennaalden. Bij het zoeken naar literatuur over de pennaaldlengte, werden tevens artikelen gevonden waarin de gauge als medebepalende factor werd genoemd voor de keuze van de meest geschikte pennaald. De gevonden informatie is meegenomen in deze richtlijn, zonder hier conclusies aan te verbinden.

De gauge wordt aangegeven met 'G', hoe groter de gauge, hoe dunner de pennaald.

Samenvatting van de literatuur

De klinische relevantie van een grotere gauge is volgens Præstmark⁵⁰ onduidelijk. Mogelijk is er sprake van minder lekkage en minder bloeding bij het prikken door de huid bij een 32 G-pennaald dan bij een 31 G-pennaald. In 2014 vond Præstmark⁵¹ een verhoogde neiging tot bloeding bij 28 G ten opzichte van 30 en 32 G-pennaalden.

Valentini et al.⁵² veronderstelt dat therapietrouw kan afnemen door pijn en angst voor pennaalden. In een cross-over onderzoek werd een nieuwe 33 G, 4 mm-pennaald vergeleken met een 32 G, 4 mm-pennaald. Er werden geen verschillen gevonden in HbA1c, nuchtere bloedglucosewaarden, lichaamsgewicht, insulinebehoefte of hypoglykemieën. Lekkage van insuline trad bij beide pennaalden evenveel op. Deelnemers aan het onderzoek meldden minder pijn na injectie met de 33 G-pennaalden.

Frid et al.⁵³ adviseert het gebruik van 'extra-dunne wand' pennaalden om pijn bij injecteren te minimaliseren en vanwege het gemak van toediening van de insuline. Een dunne wand van de pennaald zou minder kracht vergen voor injectie. De wijze van slijping van de punt van de pennaald kan eveneens verschil uitmaken bij de kracht die nodig is om te injecteren en bij de pijnbeleving.

Richtlijnen

De Italiaanse richtlijn⁵⁴ vermeldt dat de gauge en de slijping van de pennaald beïnvloedende factoren zijn voor de acceptatie en therapietrouw van patiënten. Korte (4 mm), dunne (32 G) pennaalden met 'triple' slijping veroorzaken minder pijn, dragen bij aan de patiënttevredenheid en daarmee aan de therapietrouw wat betreft het injecteren van insuline. De toelichting luidt dat 'bij een grotere gauge de weerstand van de pennaald bij het penetreren van de huid kleiner is'. Minder weerstand betekent minder pijn en minder ongemak bij de injectie voor de patiënt.

Conclusies

De relevantie van de gauge is niet meegenomen in de vraagstelling van deze richtlijn. De informatie die in de bestudeerde literatuur is gevonden over dit onderwerp is bovendien te beperkt om hier conclusies aan te kunnen verbinden.

Overwegingen van de werkgroep

Bij het vergelijken van pennaalden door de pennaaldfabrikant komen mogelijke voorkeuren van patiënten naar voren. De onderzoeken zijn echter niet opgezet vanuit een probleem met injecteren. Het valt te overwegen om pennaalden met specifieke

kenmerken, zoals diameter, slijping en bevestigingswijze op de insulinepen, uit te proberen bij patiënten die pijn of ongemak aangeven bij het injecteren van insuline. Er is geen reden om te veronderstellen dat pennaalden met genoemde kenmerken de glykemische regulatie zouden kunnen verbeteren.

Aanbeveling

Bied een alternatieve pennaald aan bij klachten.

Hergebruik van pennaalden

Pennaalden zijn scherp, dun, voorzien van glijmiddel en worden geproduceerd voor eenmalig gebruik. De praktijk leert echter dat er patiënten zijn die pennaalden meerdere malen gebruiken.

Samenvatting van de literatuur

Een systematische review van Zabaleta-del-Olmo et al.⁵⁵ naar veilig hergebruik van pennaalden voor subcutane injectie laat zien dat hergebruik is geassocieerd met lipohypertrofie. Ook Spollett et al.⁵⁶ komt tot deze bevinding. Het risico op lipohypertrofie neemt toe naarmate de pennaald meer dan vijf keer gebruikt wordt.⁵⁷ In een breed uitgezette vragenlijst in China rapporteerde minder dan 10% van de 380 geïnterviewde diabetespatiënten eenmalig gebruik van de pennaald. Onder de groep die pennaalden hergebruikt, komt significant meer lipohypertrofie voor.⁵⁸ Ook De Coninck et al.⁵⁹ vindt een bescheiden relatie tussen hergebruik van pennaalden en lipohypertrofie. De keuze om pennaalden vaker dan eenmaal te gebruiken, is vooral ingegeven door gemak en, als goede tweede, door kostenbesparing. Mensen die lang insuline gebruiken, neigen meer tot hergebruik dan mensen die kortere tijd insuline injecteren. Van Munster et al.⁶⁰ vindt, in een studie onder 231 kinderen met diabetes type 1 naar dermatologische complicaties, geen significant verband tussen de aanwezigheid van huidbeschadiging en hergebruik van pennaalden. Frid et al.⁶¹ noemt het bestaan van een associatie tussen hergebruik van pennaalden en lipohypertrofie maar stelt dat een oorzakelijk verband niet is aangetoond.

Hergebruikte pennaalden lijken meer pijn bij het injecteren te geven.^{62,63} Frid et al.⁶⁴ beschrijft een associatie tussen hergebruik van pennaalden en pijn en adviseert om patiënten hiervan bewust te maken.

Misnikova et al.⁶⁵ laat in een kleine studie onder 45 diabetespatiënten zien dat frequent injecteren met dezelfde pennaald in een periode van zeven dagen meer pijn geeft naarmate de pennaald vaker gebruikt is. In de studie van De Coninck et al.⁶⁶ is de relatie tussen pijn en hergebruik niet gevonden.

Zabaleta-del-Olmo et al.⁶⁷ vindt geen verband tussen hergebruik van pennaalden en een verslechtering van het HbA1c.

De studies van Blanco, Ji, De Coninck en Misnikova zijn terug te vinden in de systematische reviews van Zabaleta-del-Olmo en Frid en in het overzichtsartikel van

Spollett.

Richtlijnen

In de verschillende richtlijnen wordt hergebruik van pennaalden afgeraden, vooral vanwege de relatie met het ontstaan van lipodystrofie.^{68,69,70} De Deense richtlijn vermeldt de relatie tussen hergebruik van pennaalden en lipohypertrofie, in de Italiaanse richtlijn wordt ook de relatie met huidbeschadiging genoemd. In de Nederlandse richtlijn wordt gesteld dat dezelfde pennaald opnieuw gebruikt mag worden als de dosis insuline in meerdere porties wordt toegediend.

Conclusies

Het is aangetoond dat er een associatie bestaat tussen hergebruik van pennaalden en het ontstaan van lipohypertrofie (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016; Zabaleta-del-Olmo et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014, Nederland 2008

Het is aangetoond dat er een relatie bestaat tussen hergebruik van pennaalden en de mate van pijn bij de injectie (niveau 1)

A1: Zabaleta-del-Olmo et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014

Overwegingen van de werkgroep

Pennaalden zijn steriel, per stuk verpakt en bedoeld voor eenmalig gebruik. De praktijk wijst uit dat hergebruik van pennaalden veel voorkomt. Het is gemakkelijk en het bespaart kosten en afval.

Ondanks deze praktische overwegingen voor patiënten is de werkgroep van mening dat hergebruik van pennaalden moet worden afgeraden vanwege mogelijk nadelige effecten als huidschade en pijn bij het injecteren. Hergebruik van pennaalden strookt niet met de aanbeveling van de werkgroep om de pennaald direct na de injectie van de insulinepen te verwijderen.

De pennaald kan, als er geen nieuwe pennaald voorhanden is, wel hergebruikt worden. Eenmalig hergebruik van de pennaald is gebruikelijk als de insulinedosis in porties wordt toegediend.

Aanbeveling

Adviseer om pennaalden eenmalig te gebruiken.

Het gebruik van beveiligde pennaalden

Onder 'beveiligde pennaalden' worden pennaalden verstaan met een ingebouwde beveiliging, aan beide zijden van de pennaald. Door deze beveiliging kan de zorgverlener die de injectie toedient of het materiaal na gebruik verwerkt, zichzelf of

een ander er niet mee verwonden. De wet 'Arbeidsomstandighedenbesluit, artikel 4.97¹' heeft geleid tot het invoeren van beveiligde pennaaldsystemen in veel Nederlandse zorginstellingen. Deze wet bepaalt onder andere dat er dat er veilige naaldsystemen beschikbaar moeten zijn met een ingebouwd veiligheids- en beschermingsmechanisme.

De wet is opgesteld met het doel het aantal prikaccidenten bij zorgverleners in Nederland terug te brengen.

Samenvatting van de literatuur

Frid et al.⁷¹ adviseert zorgverleners om beveiligde pennaaldsystemen te gebruiken bij het injecteren van insuline bij patiënten. Bij voorkeur worden systemen gebruikt die aan beide zijden bescherming bieden. De dop van de pennaald mag na gebruik niet teruggeplaatst worden. Voor mensen met besmettelijke bloedziekten, zoals hepatitis, geldt het advies om zelf beveiligde pennaaldsystemen te gebruiken.

Fukuda & Muriwaki⁷² zetten in een Japanse studie in een kosten-effectiviteitsanalyse de kosten van het gebruik van beveiligde (pen)naaldsystemen door gezondheidszorgmedewerkers af tegen het gebruik van de goedkopere, niet beveiligde systemen. Bij beveiligde pennaaldsystemen werd het aantal prikaccidenten teruggebracht tot nul maar het gebruik ervan is fors duurder.

In ziekenhuizen en zorginstellingen wordt injecteren vaak overgenomen door zorgverleners. Uit een vragenlijstonderzoek onder verpleegkundigen in West-Europese en Russische ziekenhuizen blijkt een tekort aan kennis onder verpleegkundigen over het veilig verwerken van pennaaldsystemen na een insuline-injectie.⁷³ Vaak werd de dop op de pennaald geplaatst na injectie en de pennaald 'even weggelegd' alvorens deze veilig af te voeren. Het artikel eindigt met een pleidooi voor wetgeving en bescherming van zorgverleners.

Richtlijnen

Er zijn geen aanbevelingen terug te vinden over het gebruik van beveiligde pennaaldsystemen.

Conclusies

In de literatuur is niet specifiek gezocht naar het gebruik van beveiligde pennaalden voor diabetespatiënten en –zorgverleners. De algemene bevindingen over het nut van beveiligde pennaalden zijn te weinig specifiek voor insulinetoediening om er conclusies aan te kunnen verbinden voor deze richtlijn.

Overwegingen van de werkgroep

Het treffen van veiligheidsmaatregelen in (thuis)zorginstellingen om werknemers te beschermen tegen prikaccidenten is in Europa wettelijk verplicht gesteld. In Nederlandse zorginstellingen heeft dit geleid tot de invoering van beveiligde pennaalden voor het injecteren van insuline. De praktijk laat zien dat het correct gebruik van deze beveiligde pennaaldsystemen instructie en ervaring vereisen. In Nederland wordt het gebruik van beveiligde pennaaldsystemen niet altijd vergoed.

¹<http://wetten.overheid.nl/BWBR0008498/2016-10-11>

Aanbeveling

Volg gemaakte (regionale, landelijke) afspraken en wetgeving ten aanzien van het gebruik van beveiligde pennaaldsystemen.

Zorg voor correct gebruik van beveiligde pennaaldsystemen.

1.3 Overige hulpmiddelen bij injecteren

Inleiding

Er zijn hulpmiddelen beschikbaar om de psychologische drempel voor het toedienen van insuline met de insulinepen te verlagen. Voorbeelden hiervan zijn insulinepennen waarbij de pennaald voor de patiënt onzichtbaar is, een 'naaldsysteem' dat langere tijd in de huid kan blijven zitten waar doorheen insuline toegediend kan worden. Een hulpmiddel voor het verwijderen van de pennaald na injectie kan nuttig zijn voor patiënten die met deze handeling moeite hebben.

Literatuur en richtlijnen

Er is geen informatie over dit onderwerp gevonden.

Overwegingen van de werkgroep

Bij gebrek aan informatie uit de literatuur zijn geen aanbevelingen gedaan over de inzet van beschikbare hulpmiddelen bij injecteren. Bij problemen bij de toediening van insuline kan het zinvol zijn om te onderzoeken of er hulpmiddelen bestaan die de klachten van patiënten kunnen beperken.

Naaldcontainers

In zorginstellingen worden naaldcontainers gebruikt voor het veilig afvoeren van scherpe injectiematerialen. Ook bij de patiënt thuis moeten scherpe injectiematerialen veilig worden afgevoerd.

Er is geen literatuurstudie verricht naar het gebruik van naaldcontainers daar dit onderwerp de diabeteszorg overstijgt. In het algemeen geldt dat risico's op verwonden en besmetten beperkt dienen te worden en dat de lokale regels leidend zijn voor de wijze waarop met gebruikte injectiematerialen wordt omgegaan.

Richtlijnen

In de NICE-richtlijn luidt het advies om patiënten naaldcontainers aan te laten schaffen voor het veilig verzamelen van pennaalden. De naaldcontainers moeten veilig vernietigd worden.

Overwegingen van de werkgroep

Pennaalden mogen nooit in openbare vuilnisbakken of bij het huishoudelijk afval terechtkomen. Deze adviezen gelden voor het gebruik van alle scherpe hulpmiddelen in de zorg.

Aanbeveling

Adviseer om pennaalden veilig van de pen te verwijderen en veilig af te voeren, conform lokaal geldende regels, om prikaccidenten bij derden te voorkomen.

2 Voorbereiding van de insulinetoediening

In dit hoofdstuk staat de deelvraag *‘Hoe moet de toediening van insuline met een insulinepen worden voorbereid?’* centraal. Hierbij komt angst voor injecteren aan de orde en meer praktische zaken als ontsmetten van de huid, het mengen van insuline en de temperatuuradviezen ten aanzien van bewaren en toedienen. Tot slot wordt ingegaan op vragen over de uitvoering van de functietest en de maximaal toe te dienen volume per injectie.

2.1 Angst voor injecties

Inleiding

Het toedienen van een injectie kan op angst en weerstand stuiten. Hoewel ‘angst voor injecteren’ niet direct onderdeel uitmaakt van de onderzoeksvraag, is gekozen om wel aandacht aan dit onderwerp te besteden. Angst kan immers worden gezien als een nadelig effect van insuline injecteren. Aandacht voor het minimaliseren van angst past binnen het kader van deze richtlijn.

Samenvatting van de literatuur

Als mensen bang zijn om insuline te (gaan) injecteren, hebben zij vooral angst voor pijn.⁷⁴ Over het algemeen worden insuline-injecties echter niet als pijnlijk ervaren. Een rustige omgeving en het gebruik van korte pennaalden zijn factoren die de angst kunnen doen reduceren. Technieken als ‘vibratie, koelen van de huid of lokale druk toepassen’ zouden zinvol kunnen zijn om de pijnsensatie te verminderen. Er ligt een belangrijke taak bij zorgverleners om deze angst te herkennen, erkennen en waar mogelijk weg te nemen of te verzachten.

Spollett et al.⁷⁵ geeft als aanbevelingen ter reductie van de injectiepijn om bij elke injectie een nieuwe pennaald te gebruiken, loodrecht te injecteren, insuline te injecteren op kamertemperatuur, bij desinfectie met alcohol te wachten tot de alcohol volledig opgedroogd is, te vermijden om insuline in haarwortels te injecteren en korte pennaalden te gebruiken.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn⁷⁶ wordt gesproken over ‘psychologische insulineresistentie’; weerstand tegen het toedienen van (de juiste) dosering insuline vanwege angst. Deze angst kan bijvoorbeeld zijn voor het krijgen van een hypoglykemie na de injectie, angst om zichzelf pijn te doen en angst voor de pennaald. Het zou kunnen dat angst voor de pennaald gereduceerd kan worden door korte pennaalden te gebruiken. Patiënten geven veelal de voorkeur aan korte pennaalden. Aanbevolen wordt om in deze voorkeur mee te gaan en daarmee mogelijke weerstanden te overbruggen.

In de FITTER-onderzoeken is ruimschoots aandacht geschonken aan angst rondom injecteren.⁷⁷ Angst voor injecteren komt voor in alle leeftijdscategorieën. Er kan angst zijn voor pijn, voor de omgeving die meekijkt, angst om dik te worden van insuline of angst voor hypoglykemieën als gevolg van de insulinetoediening. Ook het ontstaan van lipohypertrofie roept weerstand op bij injecteren en angst om te falen in de

bloedglucoseregulatie. Volwassenen tonen vooral angst bij het starten van insulinetherapie. Dit kan naaldangst zijn, maar ook de angst om afhankelijk van injecties te worden, of insuline te zien als een 'potentieel gevaarlijk middel'. Angst voor pijn kan fysiek zijn maar ook psychologisch. Het kan zo ingrijpend zijn dat psychologische hulp noodzakelijk is. In de Nederlandse richtlijn⁷⁸ worden, wegens gebrek aan onderbouwing, geen aanbevelingen gegeven voor het voorkomen van pijn en angst bij injecteren. Er wordt wel genoemd dat het koelen van de huid voorafgaand aan de injectie de pijn misschien wat kan verminderen. Dat zou de angst wat kunnen reduceren.

Conclusies

In de gebruikte literatuur is slechts op basis van ervaringsdeskundigheid wat informatie beschikbaar over angst voor injecteren. In de literatuurstudie is niet specifiek gezocht op 'angst voor injecteren'. Er is daarom onvoldoende basis voor het trekken van conclusies.

Overwegingen van de werkgroep

De werkgroep acht het onderwerp van voldoende belang om er een aanbeveling over te formuleren. Angst voor injecteren kan belemmerend werken en de therapietrouw ondermijnen. Het is een taak voor de zorgverlener om de angst bespreekbaar te maken, mogelijke oorzaken te achterhalen en waar mogelijk oplossingen te bieden. Er zijn meerdere strategieën denkbaar die hierbij behulpzaam kunnen zijn, zoals korte pennaalden, een rustige omgeving creëren en gebruik van hulpmiddelen. Voor kinderen kunnen afleidingstechnieken behulpzaam zijn. Uit de praktijk komt ook de optie naar voren om verdovende zalf te gebruiken voor de huid. Soms is professionele psychologische hulp noodzakelijk.

Aanbeveling

Maak angst voor het injecteren van insuline bespreekbaar.

2.2 Ontsmetten van de huid en het materiaal

Inleiding

De noodzaak van het desinfecteren van de huid en materialen voorafgaand aan het injecteren van insuline staat ter discussie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen injecteren in de thuissituatie en in een zorginstelling.

Samenvatting van de literatuur

De huid dient voorafgaand aan de injectie geïnspecteerd te worden.⁷⁹ Injecties moeten worden toegediend in een schone huid met schone handen. Als dit niet mogelijk is, is desinfectie nodig. Desinfectie van de huid wordt ook geadviseerd in zorginstellingen. Bij gebruik van alcohol als desinfectans is het van belang te wachten tot de alcohol volledig opgedroogd is.

Spollett et al.⁸⁰ adviseert te injecteren in een schone huid en alleen te desinfecteren als de huid niet schoon is of als er besmettingsgevaar aanwezig is. Buiten zorginstellingen is desinfecteren van de injectieplaats zelden nodig.

Richtlijnen

De richtlijnen zijn eenduidig in de aanbevelingen ten aanzien van desinfectie. Als de huid schoon is, is desinfecteren niet nodig en zelfs niet wenselijk. Ook materialen, zoals het rubberen membraan van een insulinepatroon, hoeven niet gedesinfecteerd te worden.^{81,82}

Conclusies

Het is aangetoond dat een injectieplaats schoon moet zijn en desinfecteren van een schone huid in principe niet nodig is (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B: Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Duitsland 2011, Nederland 2008

Overwegingen werkgroep

Het desinfecteren van de huid en het materiaal voorafgaand aan de insuline-injectie is meestal niet nodig. In zorginstellingen geldt veelal een eigen infectiepreventiebeleid met afspraken over desinfecteren.

Aanbeveling

**Adviseer insuline toe te dienen in een schone huid.
Desinfecteren is meestal niet nodig.**

Volg in zorginstellingen het daar geldende infectiepreventiebeleid.

2.3 Voorbereiding insulinepen

Inleiding

Het voorbereiden van de insulinepen gebeurt meestal vlak voor het toedienen van insuline. Er zijn echter ook (thuis)situaties waarin insulinepenen ruim voor de injectie worden klaargezet. Per situatie zal gekeken moeten worden welke consequenties dit heeft voor het mengen van de insuline, de temperatuur en het uitvoeren van de functietest.

Het mengen van troebele insuline

Troebele insuline is in Nederland anno 2017 nog de eerste aanbevolen insuline voor mensen met type 2 diabetes in de huisartsenpraktijk (NHG standaard Diabetes mellitus Type 2, 2013) maar het gebruik van heldere, analoge insuline neemt toe. Troebele insuline dient goed gemengd te worden voorafgaand aan de toediening ervan. Het zelf mengen van meerdere soorten insuline is in Nederland al lang geen dagelijkse praktijk meer en wordt door fabrikanten afgeraden.

Samenvatting van de literatuur

Spollett et al.⁸³ adviseert om de insulinepen met troebele insuline voorzichtig, 20x te rollen of te tikken om de inhoud te mengen tot een melkwitte vloeistof. Schudden is niet gewenst.

Frid et al.⁸⁴ adviseert om de troebele insuline rustig 10x tussen de handpalmen te rollen en 10x te zwenken totdat de vloeistof egaal melkwit is. Ruw schudden kan luchtbellen in de insuline geven en wordt daarom afgeraden.

Lucidi et al.⁸⁵ laat de noodzaak zien van mengen van troebele insuline. In een onderzoek onder 11 diabetespatiënten wordt aangetoond dat het niet volledig mengen van troebele insuline de farmacokinetiek en -dynamiek beïnvloedt. Dat betekent dat de werkzaamheid en de absorptie van de insuline kunnen veranderen, met een direct effect op de bloedglucoseregulatie.

Richtlijnen

In de Duitse richtlijn⁸⁶ wordt specifiek aanbevolen om NPH-insuline voor elke injectie veelvuldig (20x) te kantelen. Door onvoldoende mengen kan over- of onder-dosering optreden. De Deense richtlijn⁸⁷ stelt dat het mengen van troebele insuline niet altijd goed gebeurt en educatie noodzakelijk is. Als handelswijze wordt in de richtlijn geadviseerd 10x heen en weer te zwenken om een onvoorspelbare werking van de insuline te voorkomen. In de Nederlandse richtlijn⁸⁸ wordt dezelfde handelswijze geadviseerd. Zo nodig dient vaker en langer gezwenkt te worden tot een volledig gemengde, egaal uitziende witte substantie ontstaat. Hier wordt nog aan toegevoegd dat bij de aanwezigheid van minder dan 12 eenheden troebele insuline in de insulinepen het adequaat mengen mogelijk niet meer lukt. Geadviseerd wordt om in dit geval een nieuwe insulinepen of – patroon in gebruik te nemen. FITTER⁸⁹ adviseert het aantal keren ‘zwenken en rollen’ zo nodig op te voeren tot 20x om optimaal te mengen. Nog geen 10% van de insulinegebruikers doet dit in de praktijk. Dit kan leiden tot veranderingen in de concentratie van de geïnjecteerde insuline en daarmee onvoorspelbare effecten hebben op de glykemische regulatie.

Daarbij wordt geopperd dat troebele insuline zich gemakkelijker laat mengen wanneer deze niet te koud is.

Conclusies

Het is aangetoond dat troebele insuline zorgvuldig moet worden gemengd om de optimale werking van insuline te bereiken (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

B: Lucidi et al., 2015

Richtlijnen: FITTER 2015, Duitsland 2011, Nederland 2008

Het is aannemelijk dat het mengen van troebele insuline effectief gebeurt door de insulinepen minimaal 10x te zwenken en/of 10x tussen de handpalmen te laten rollen tot een egale vloeistof ontstaat (niveau 2)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Overwegingen van de werkgroep

Troebele insuline moet volledig gemengd worden totdat de vloeistof er egaal - melkwit - uitziet. Het is aan te bevelen om, conform de aanwijzingen van insulinefabrikanten, bij een hoeveelheid van minder dan 12 eenheden troebele insuline in de insulinepenen of -patroon, deze niet meer te gebruiken. Bij minder dan 12 eenheden kan de insuline mogelijk niet meer gelijkmatig worden gemengd. Insuline dient direct na het mengen toegediend te worden.

Aanbeveling

Adviseer om de troebele insuline volledig te mengen door minimaal 10x rustig te zwenken tot een egale vloeistof ontstaat en direct na het mengen toe te dienen.

Adviseer om bij de aanwezigheid van minder dan 12 eenheden troebele insuline een nieuwe insulinepen of -patroon te nemen.

Temperatuur van insuline (bij bewaren en toedienen)

Insuline mag niet te warm en niet te koud worden bewaard en toegediend. Verondersteld wordt dat de werking van insuline beïnvloed en mogelijk zelfs tenietgedaan kan worden bij extreme temperaturen. De voorschriften in de diverse bijsluiters van insuline en de aangegeven uiterste houdbaarheidsdatum ervan zijn leidend.

Samenvatting van de literatuur

De adviezen zijn eenduidig: ongeopende insuline dient in de koelkast, zonder bevriezingsgevaar, te worden bewaard. Na het aanbreken van een insulinepen of -patroon kan insuline op kamertemperatuur bewaard worden, tot maximaal 30 dagen na aanvang gebruik. Bij kamertemperaturen van boven de 30° Celsius geldt de aanbeveling om insuline die in gebruik is, in de koelkast te bewaren. De insuline moet dan voor gebruik uit de koelkast en zo nodig in de handen opgewarmd worden.^{90,91}

Koude insuline laat zich moeilijker mengen dan insuline op kamertemperatuur.⁹²

Richtlijnen

In de FITTER⁹³, Duitse⁹⁴ en Nederlandse⁹⁵ richtlijn gelden dezelfde hierboven genoemde aanbevelingen ten aanzien van bewaren van ongeopende en in gebruik zijnde insuline. Temperaturen van < 2° of > 40° Celsius moeten vermeden worden.

Conclusies

Het is aangetoond dat de voorraad insuline bij voorkeur gekoeld wordt bewaard (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

B: Lucidi et al., 2015

Richtlijnen: FITTER 2015, Duitsland 2011, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

De bewaaradviezen in de diverse bijsluiters van insuline en de aangegeven uiterste houdbaarheidsdatum ervan zijn leidend.

Door temperatuurschommelingen, vooral vanuit een koude naar warme omgeving, zouden mogelijk sneller luchtbellens kunnen ontstaan in de insuline. Het lijkt raadzaam de insuline in voorraad, die koel bewaard wordt, om deze reden ruim voor toediening op kamertemperatuur te laten komen.

Aanbevelingen

Volg voor het bewaren van insuline de adviezen van de fabrikant

Adviseer insuline op kamertemperatuur te injecteren en de voorraad in de koelkast te bewaren waarbij bevriezing uitgesloten dient te worden

Functietest

Met de functietest, ook wel airshot of ontluichten van de insulinepen genoemd, voorkomt men dat er nog lucht in de pennaal zit en in plaats van insuline lucht wordt geïnjecteerd. De werking van de insulinepen en de doorgankelijkheid van de pennaal worden hiermee gecontroleerd.

Samenvatting van de literatuur

Mitchell et al.⁹⁶ heeft aan de hand van (niet gevalideerde) vragenlijsten 67 diabetespatiënten geïnterviewd die ervaring hadden met in totaal 94 verschillende insulinepenen. Een van de meest genegeerde adviezen die hij tegenkwam was het verrichten van een functietest.

De functietest moet worden verricht om ervan verzekerd te zijn dat de insuline 'vrij en zonder obstructie' geïnjecteerd kan worden, aldus Frid et al.⁹⁷ De fabriksaanbevelingen moeten hierin gevolgd worden. De functietest vereist dat er tenminste een druppel insuline zichtbaar is bij de punt van de pennaal.

Spollett et al.⁹⁸ waarschuwt voor lucht dat in het systeem terecht kan komen bij de fabricage van insuline en wanneer de pennaal tussen de injecties door op de insulinepen is blijven zitten. Luchtbellens kunnen het toedienen van insuline verstoren en moeten voor elke injectie verwijderd worden door een functietest uit te voeren. Het merendeel van de patiënten is bekend met de functietest maar uit interviews kwamen veel twijfels naar voren over het nut ervan en problemen met de correcte uitvoering. Ook vond men het zonde van de insuline.

Richtlijnen

In de Duitse richtlijn⁹⁹ wordt aanbevolen om voor iedere injectie een functietest uit te voeren. De functietest betreft het testen van de insulinepen, de -patroon en de pennaald. Door een of twee eenheden weg te spuiten kan met zekerheid vastgesteld worden dat er insuline uit het pennaaldje komt. Tevens geldt de aanbeveling dat de pennaald kort voor de injectie op de insulinepen geplaatst wordt, eveneens om luchtbellens in de insulinepen of -patroon te voorkomen.

De Nederlandse richtlijn¹⁰⁰ stelt dat het raadzaam lijkt om voorafgaand aan elke injectie twee eenheden insuline weg te spuiten met de pennaald naar boven gericht en dit zo nodig te herhalen tot er insuline uit de pennaald komt.

Conclusies

Het is aangetoond dat het uitvoeren van een functietest bijdraagt aan het toedienen van de gewenste dosering insuline (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Duitsland 2011, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

Het is onduidelijk of de functietest uitgevoerd moet worden met de insulinepen naar boven gericht of juist naar beneden, in de gewenste injectierichting. De werkgroep onthoudt zich van een advies hierin en acht de functietest geslaagd als er een druppel insuline zichtbaar is.

Bij gebruik van beveiligde pennaaldsystemen lijkt in de praktijk een voorkeur te bestaan om met de insulinepen naar beneden gericht de functietest te verrichten. Dit zou duidelijker laten zien of de insulinepen de correct werkt.

Aanbeveling

Adviseer om voorafgaand aan de insuline-injectie een functietest te verrichten totdat een druppel insuline zichtbaar is

2.4 Maximale toe te dienen volume per injectie

Inleiding

Het is onduidelijk of de hoeveelheid insuline die in een keer wordt toegediend invloed heeft op bijvoorbeeld de absorptiesnelheid van de insuline of de mate van lekkage. De adviezen in Nederland lopen uiteen van 40 – 50 eenheden per injectie, mogelijk veranderen deze met de komst van insuline in andere concentraties.

Er wordt in deze tekst gesproken over maximaal toe te dienen volume en niet meer over maximaal toe te dienen aantal eenheden. Met het verschijnen van insuline in andere concentraties dan de 1 ml = 100 eenheden, namelijk 1 ml = 200 of 300 eenheden, is het maximaal toe te dienen aantal eenheden per injectie minder relevant geworden. Het uitgangspunt is dat het volume de beperking is, niet het aantal eenheden.

Samenvatting van de literatuur

Het maximaal toe te dienen volume insuline wordt door Præstmark et al.¹⁰¹ gekoppeld aan mogelijke lekkage. Het toedienen van 0,8 ml of meer per injectie lijkt bij te dragen aan een toename van lekkage van insuline.

Er worden geen uitspraken gedaan over de absorptiesnelheid.

Heise et al.¹⁰² onderzocht onder 82 diabetespatiënten met type 1 of type 2 de pijnervaring bij (onder andere) verschillende volumes toegediende insuline. Injecties van 400 en 800µl gaven niet meer pijn dan het insteken van de pennaald zonder vloeistof toe te dienen. Bij een toediening van 1,2 ml of meer nam de pijnsensatie significant toe, vooral bij injecteren in het bovenbeen.

Frid et al.¹⁰³ stelt dat als er sprake is van pijn bij het injecteren van een groot volume insuline, de dosis gesplitst kan worden in twee kleinere porties. Alternatief is om te kiezen voor een geconcentreerdere insuline. Er worden geen uitspraken gedaan over de maximaal in een keer toe te dienen volume.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn¹⁰⁴ wordt gesteld dat bewijsmateriaal voor de maximaal in een keer toe te dienen dosering schaars is. De grens van 50 eenheden wordt genoemd voor insuline met een concentratie van 1 ml = 100 eenheden, op basis van de Nederlandse richtlijn uit 2008. Algemeen wordt gesteld dat bijsluiters van de fabrikant als leidend genomen moeten worden.

De Nederlandse richtlijn¹⁰⁵ benoemt, met geringe wetenschappelijke bewijskracht, een grens van 50 eenheden (0,5 ml) in een keer toe te dienen insuline. Een hogere dosering zou pijnklachten en een vertraagde absorptie kunnen veroorzaken. Wegens het ontbreken van wetenschappelijk bewijs is in deze richtlijn nog geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten insuline. Wel wordt genoemd dat de werking van analoge snelwerkende insuline veel minder afhankelijk lijkt van de hoogte van de dosering.

Conclusies

Een standaard dosering waarbij insuline gesplitst moet worden, kan niet worden gegeven. Er is in de literatuur geen bewijs gevonden dat een groter volume

toegediende insuline leidt tot een vertraging van de absorptie of tot meer pijnklachten.

Overwegingen van de werkgroep

Het hanteren van een maximaal toe te dienen volume roept veel discussie op. Veelal wordt een maximale dosis van 0,4 – 0,5 ml in een keer te injecteren insuline aangehouden in Nederland. Dit advies was nog gebaseerd op de NPH-insuline met een concentratie van 1 ml = 100 eenheden. Er is echter geen motivatie voor het splitsen van grotere volumes (analoge) insuline.

Het toedienen van de injecties in twee porties wordt door patiënten mogelijk als bezwaarlijk ervaren. Het opdraaien tot een groot volume insuline kan bij bepaalde insulinepenen problematisch zijn voor patiënten met een verminderde handfunctie. Aannemelijk lijkt om als maximaal toe te dienen volume insuline de maximaal in te stellen dosering van de insulinepen aan te houden.

De werkgroep is gekomen tot de aanbeveling om voor de bepaling van de maximaal toe te dienen volume insuline de bijsluiter van de betreffende insuline te raadplegen. Als de bijsluiter geen maximaal toe te dienen volume vermeldt, lijkt het mogelijk om tot de maximaal op te draaien dosering van de insulinepen toe te dienen, tenzij

1. er pijn, lekkage, huidschade of andere klachten optreden
2. de patiënt weerstand heeft tegen of moeite heeft met het toedienen van een groot volume

De werkgroep denkt hiermee tegemoet te komen aan de voorkeur van de patiënt, waarbij in acht wordt genomen dat de insuline het gewenste werkingsprofiel moet hebben zonder nadelige bijeffecten.

Aanbeveling

Adviseer om de bijsluiter van de insuline te raadplegen over de maximaal in een keer toe te dienen volume insuline.

Adviseer om de maximale dosering van de insulinepen aan te houden als maximaal volume in een keer toe te dienen insuline.

Overweeg om de insulinedosis te splitsen bij klachten van de patiënt of problemen met de injectietechniek.

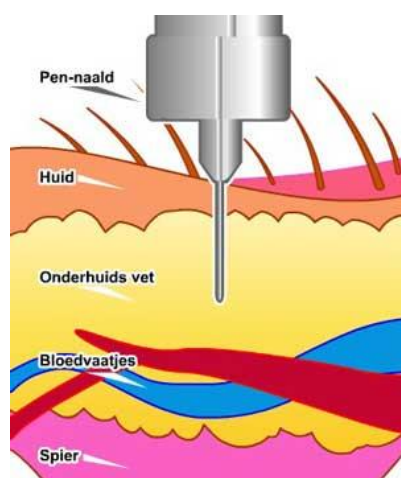
3 Injectieplaats

De deelvraag die in dit hoofdstuk centraal staat, luidt: *Op welke plaats in het lichaam moet insuline met de insulinepen worden toegediend?* Hierbij gaat het om de dikte van het subcutaan vetweefsel op de injectieplaats en mogelijke verschillen in keuze voor de plaats van toediening van humane en analoge insuline. Daarnaast wordt huidschade uitgebreid behandeld, met de focus op lipohypertrofie.

3.1 Dikteverschil in subcutaan vetweefsel

Inleiding

De toediening van insuline geschiedt bij voorkeur in het subcutane vetweefsel. .



Figuur 1 De weefsellagen

De dikte van de laag subcutaan vetweefsel kan variëren tussen mensen en binnen één persoon tussen de verschillende lichaamsdelen. Deze variatie heeft mogelijk implicaties voor de wijze van uitvoering van de injectie en de keuze van de lengte van de pennaal. De variatie in de dikte van de huid zelf lijkt klinisch niet relevant.¹⁰⁶

Samenvatting van de literatuur

De dikte van het subcutane vetweefsel varieert tussen personen en ook binnen de zelfde persoon.¹⁰⁷ Bij een dunne laag subcutaan vetweefsel, dat wil zeggen dunner dan de lengte van de pennaal, kan geïnjecteerde insuline onbedoeld in het onderliggende spierweefsel terecht komen met een onvoorspelbare werking van de insuline tot gevolg.

Frid vat een aantal studies samen waarin met behulp van echoscopisch onderzoek de dikte van het subcutane vetweefsel is opgemeten. Hij beschrijft dat:

- de dikte van het subcutane vetweefsel toeneemt bij een hoger BMI
- vrouwen gemiddeld een 5 mm dikkere subcutane vetlaag hebben dan mannen
- binnen dezelfde patiënt de buik en de billen een dikkere laag subcutaan vetweefsel hebben dan de bovenbenen en armen

Bij kinderen is variatie in hoeveelheid subcutaan vetweefsel per levensfase zichtbaar. Kinderen tot twee jaar oud hebben de dikste laag subcutaan vetweefsel. In de peuter en kleutertijd, tot circa zesjarige leeftijd, is de laag subcutaan vetweefsel veel dunner. Daarna ontstaat er meer variatie, ook tussen jongens en meisjes. Vooral in de

puberteit neemt de dikte van de laag subcutaan vetweefsel bij meisjes toe. Bij zwangere vrouwen kan, bij een dikker wordende buik, de laag subcutaan vetweefsel op de buik dunner worden.¹⁰⁸

Richtlijnen

In de FITTER¹⁰⁹ wordt aandacht besteed aan echoscopische metingen van de dikte van het subcutaan vetweefsel. Er zijn grote verschillen gevonden tussen diverse leeftijdscategorieën en bijvoorbeeld mannen vrouwen. In de Italiaanse richtlijn¹¹⁰ wordt gesteld dat de diepte waarop geïnjecteerd wordt niet uitmaakt, zolang de insuline maar in het subcutaan vetweefsel terecht komt.

In de Deense richtlijn¹¹¹ wordt uitgebreid ingegaan op de variatie in dikte van de laag subcutaan vetweefsel tussen mannen en vrouwen, volwassenen en kinderen, mensen met en zonder overgewicht en tussen verschillende etnische groepen. Met deze variatie moet rekening worden gehouden bij de keuze van de injectieplaats en het materiaal. Per individu kan worden bekeken in welk gebied, op welke wijze en met welke materialen geïnjecteerd kan worden.

In de Nederlandse richtlijn¹¹² worden mogelijke risico's van ondiep en diep injecteren besproken. Een te oppervlakkige injectie, in de huidlaag zelf, geeft een mogelijk onvoorspelbare werking van de insuline, evenals een te diepe injectie, in het onderliggend spierweefsel.

Conclusies

Het is aangetoond dat de dikte van het subcutane vetweefsel varieert per patiëntengroep, persoon en binnen dezelfde persoon (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015

Overwegingen van de werkgroep

De variatie in de dikte van het subcutane vetweefsel kan bepalend zijn voor de lengte van de pennaald en de injectietechniek. De werkgroep acht het van belang dat diabeteszorgverleners zich hiervan bewust zijn en deze factoren meenemen in de overwegingen om te komen tot de beste injecteeradviezen.

Aanbeveling

Geef een advies over de keuze voor de injectieplaats, de injectietechniek en de lengte van de pennaald met inachtneming van de individuele variatie in subcutaan weefsel.

3.2 De injectieplaats: humane en analoge insuline

Inleiding

In de dagelijkse praktijk is het gebruikelijk dat insuline die niet snel hoeft te werken in het bovenbeen wordt geïnjecteerd en insuline waarvan een snelle werking gewenst is in de buik. Dit geldt voor humane insuline maar mogelijk niet voor analoge insuline.

Samenvatting van de literatuur

Frid et al.¹¹³ geeft de voorkeursplaatsen voor humane insuline:

- snelwerkende insuline wordt bij voorkeur toegediend in de buik
- bij een mix van kort- en middellangwerkende insuline heeft in de ochtend de buik de voorkeur. Het deel kortwerkende humane insuline wordt in de buik snel opgenomen waarmee postprandiale pieken kunnen worden voorkomen. Het bovenbeen of de bil gelden als aanbevolen injectieplaats voor mixinsuline voor het diner.
- middellangwerkende insuline kan het best worden toegediend in de bil of het bovenbeen. Daar is de absorptie trager en is de kans op nachtelijke hypo's kleiner.

Voor analoge insuline geldt dat snel- en langwerkende analoge insuline op elke gewenste injectieplaats kan worden toegediend. De absorptiesnelheid lijkt niet afhankelijk van de injectieplaats. Ook bij analoge insuline moet injecteren in het spierweefsel worden voorkomen.¹¹⁴

Richtlijnen

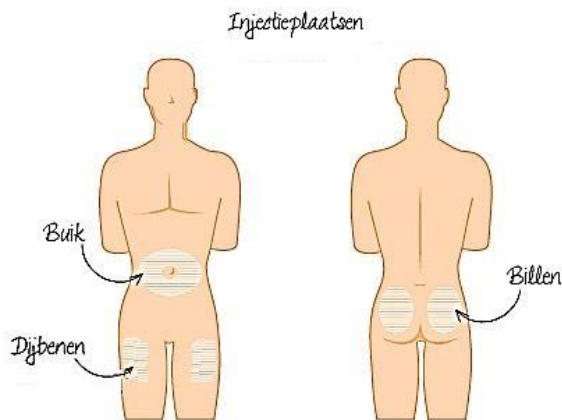
In de diverse richtlijnen waarin aandacht wordt geschonken aan de gewenste injectieplaats, zijn de adviezen voor toediening van humane snel- en (middel) langwerkende insuline conform de adviezen van Frid et al.^{115,116,117,118,119} In de Deense richtlijn wordt als advies voor mixinsuline gegeven dat de insuline voor het ontbijt de buik en voor het diner het bovenbeen of de bil de voorkeursplaatsen zijn.

De bil kan als alternatief voor het bovenbeen worden gebruikt als een traag werkingsprofiel gewenst is.^{120,121} Over het algemeen wordt de bovenarm als injectieplaats afgeraden. Injecteren in de bovenarm is een lastige handeling om uit te voeren door de patiënt, zeker als een huidplooi techniek gewenst is. De insuline komt in de bovenarm gemakkelijk in het onderliggend spierweefsel terecht.¹²²

Voor analoge insuline maakt het niet uit in welk lichaamsdeel de insuline wordt toegediend.^{123,124,125} Het anatomische gebied is niet bepalend voor de snelheid van absorptie. Snel- en langzaamwerkende analoge insuline kan op elk van de injectieplaatsen worden toegediend.

Binnen een lichaamsdeel gelden ook voorkeursplekken. In de FITTER-aanbevelingen worden deze beschreven:

- In de buik: boven de symfyse, onder de onderste rib, 1 cm verwijderd van de navel
- In de bovenbenen: het bovenste derde deel aan de zijkant
- In de billen: het bovenste buitenste deel
- In de bovenarm: het middelste derde bovenste deel



Figuur 2: de injectieplaatsen voor insuline

Conclusies

Het is aangetoond dat de buik de voorkeursplaats is voor toediening van humane snelwerkende insuline (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014, Nederland 2008

Het is aangetoond dat de bil of het bovenbeen de voorkeursplaats is voor toediening van humane (middel)langwerkende insuline (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Nederland 2008

Het is aangetoond dat de buik de voorkeursplaats is voor toediening van humane mixinsuline voor het ontbijt (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015

Het is aangetoond dat het bovenbeen of de bil de voorkeursplaats is voor toediening van humane mixinsuline voor het diner (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014

Het is aangetoond dat analoge insuline op alle injectieplaatsen kan worden toegediend (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014

Overwegingen van de werkgroep

Op basis van de literatuur en de informatie uit de diverse richtlijnen komt de werkgroep tot de conclusie dat de heersende injecteeradviezen voor humane insuline ongewijzigd blijven. Voor analoge insuline geldt dat deze op elke injectieplaats kan worden toegediend, ongeacht de gewenste opnamesnelheid. De arm kan als injectieplaats worden gebruikt maar verdient niet de voorkeur.

Aanbeveling

Geef een advies over de injectieplaats afgestemd op de lengte van de pennaald, de injectietechniek en het gewenste werkingsprofiel van de toe te dienen insuline.

3.3 Lipohypertrofie

Inleiding

De injectieplaats kan door het toedienen van insuline beschadigd raken. De meest voorkomende huidschade is bekend onder de verzamelnaam 'lipodystrofie'. Dit uit zich meestal in verdikkingen en vetbulten (lipohypertrofie). Het onderhuids vet kan in zeldzamere gevallen ook verdwijnen (lipoatrofie). Lipohypertrofie, de term die hier gebruikt zal worden, is een frequent voorkomende complicatie bij het injecteren van insuline. Injecteren in een aangedane huid geeft mogelijk een onvoorspelbare opname van insuline en kan oorzaak zijn van onverwachtse hyper- en hypoglykemieën. Bij aanwezigheid van lipohypertrofie kunnen steeds grotere insulinedoseringen noodzakelijk zijn, met een stijging van kosten tot gevolg.¹²⁶

Preventieve maatregelen

Huidschade lijkt vooral te ontstaan door insuline telkens op dezelfde plek te injecteren. Ook hergebruik van pennaalden wordt geassocieerd met het ontstaan van lipohypertrofie.

Samenvatting van de literatuur

Spollett et al.¹²⁷ noemt het roteren van injectieplaatsen als belangrijkste advies om lipohypertrofie en overige huidbeschadigingen te voorkomen.

Herhaaldelijk injecteren op dezelfde injectieplaats, met mogelijk lipohypertrofie als gevolg, heeft een ongewenst effect op de bloedglucoseregulatie. De absorptie van insuline uit lipohypertrofisch weefsel kan met 25% afnemen waardoor hoge postprandiale glucosepieken kunnen ontstaan en een grote variabiliteit van de bloedglucoseregulatie.

Patiënten zijn zich mogelijk onvoldoende bewust van de noodzaak tot roteren, krijgen niet de juiste injecteeradviezen van hun diabeteszorgverleners en kennen de risico's onvoldoende, aldus Spollett. Het kan ook zijn dat patiënten juist een voorkeur hebben voor injecteren in een verdikte huid omdat dit als minder pijnlijk wordt ervaren. Tevens stelt Spollett dat hergebruik van pennaalden geassocieerd is met het ontstaan van lipohypertrofie. Het is niet geheel duidelijk welk verband er bestaat. Hergebruik lijkt huidschade te kunnen geven. Dit geldt ook voor de wijze waarop de pennaald uit de huid wordt verwijderd ('in een rollende beweging' in plaats van loodrecht).

Frid et al.¹²⁸ stelt dat lipohypertrofie een veelvoorkomende complicatie is. Injecteren in lipohypertrofisch weefsel is ongewenst. De absorptie van insuline vanuit dit

weefsel is mogelijk slecht en onvoorspelbaar, wat kan leiden tot onverwachte hypoglykemieën of een toenemende variabiliteit in de bloedglucoseregulatie. Frid noemt eveneens roteren van injectieplaatsen als de belangrijkste manier om lipohypertrofie te voorkomen. Rotatie kan plaatsvinden tussen de verschillende injectiegebieden (buik, bovenbeen, bil en eventueel de arm), afhankelijk van het werkingsprofiel. De relatie tussen hergebruik van pennaalden en lipohypertrofie is aanwezig volgens Frid maar een oorzakelijk verband kan niet worden aangetoond. Ter voorkoming van lipohypertrofie moet insuline op minimaal een centimeter afstand van de vorige injectie worden geïnjecteerd. Door het injecteergebied ruim te houden, te roteren en altijd een nieuwe pennaald te gebruiken zou de kans op het ontstaan van lipohypertrofie afnemen.

Zabaleta-del-Olmo et al.¹²⁹ vindt in een systematische review naar veilig hergebruik van pennaalden voor subcutane injectie een associatie tussen hergebruik en lipohypertrofie.

In een expert opinion beschrijft Holstein¹³⁰ twaalf voorbeelden uit de praktijk van het veel minder frequent optredende beeld van lipoatrofie. Alle twaalf patiënten gebruikten analoge insuline. Het betrof uitsluitend slanke patiënten met type 1 diabetes, er was een overlap te zien met andere auto-immuunziektes en het betrof vooral vrouwen. Dit doet vermoeden dat er sprake is van een immuniteitsprobleem. Soms trad de lipoatrofie al op na vier weken gebruik van een analoge insuline. Nergens trad spontaan herstel op. Frequent gebruik van dezelfde pennaald en te weinig roteren van de insuline-injectieplaats leken een rol te spelen in het ontstaan van de lipoatrofie.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn¹³¹ wordt verslag gedaan van een literatuurstudie aan de hand van de vragen of 'een rotatieschema lipohypertrofie kan voorkomen' en of 'hergebruik van pennaalden effect heeft op het ontstaan van lipohypertrofie'. De conclusie luidt dat lipohypertrofie niet voorkomen kan worden maar dat genoemde maatregelen, het eenmalig gebruik van pennaalden en het toepassen van een rotatieschema, een preventieve werking lijken te hebben.

Educatie over regelmatig wisselen van injectieplaatsen is essentieel om lipohypertrofie voor zover mogelijk te voorkomen.^{132,133,134,135} Een speciaal rotatieschema kan behulpzaam zijn bij het variëren van injectieplaatsen.^{136,137,138} Er moet in elk geval minimaal een centimeter ruimte zitten tussen de opeenvolgende injecties.¹³⁹

Een voorbeeld van een rotatieschema is het verdelen van het lichaamsdeel in kwadranten, deze kwadranten een week te gebruiken en 'met de klok mee' een volgende kwadrant in gebruik te nemen.¹⁴⁰

Conclusies

Het is aangetoond dat lipohypertrofie mogelijk kan worden voorkomen door het hanteren van een rotatieschema bij het toedienen van insuline (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016;

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014, Duitsland 2011, Nederland 2008

Het is aangetoond dat er een associatie bestaat tussen hergebruik van pennaalden en het ontstaan van lipohypertrofie (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016; Zabaleta-del-Olmo et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

De werkgroep herkent lipohypertrofie als een veel voorkomend probleem in de dagelijkse praktijk en adviseert een systematisch schema voor het roteren van de injectieplaatsen. Hiermee kan wellicht ook lipoatrofie worden voorkomen. Er is geen oorzakelijk verband gevonden tussen hergebruik van pennaalden en het ontstaan van lipohypertrofie, maar de mogelijke relatie acht de werkgroep voldoende om hergebruik af te raden. In Hoofdstuk 1.2 is dit al als aanbeveling meegenomen.

Aanbeveling

Adviseer om insuline te injecteren in de onbeschadigde huid.

Adviseer om gebruik te maken van een systematisch rotatieschema.

Adviseer pennaalden eenmalig te gebruiken om huidschade te voorkomen.

Controle van de injectieplaatsen

Samenvatting van de literatuur

Frid et al.¹⁴¹ adviseert minimaal jaarlijks de injectieplaats te laten controleren door een zorgverlener op het ontstaan of de aanwezigheid van lipohypertrofie. De frequentie moet worden opgevoerd als er al sprake is van lipohypertrofisch weefsel. 'Palperen' van de injectieplaats is effectiever dan alleen kijken. Het gebruik van huidgel kan de huid gladder maken, wat het onderzoek kan vergemakkelijken. Controle van de spuitplaatsen vindt bij voorkeur plaats als de patiënt ligt, met de huid ontbloot maar het kan ook zittend of staand en deels ontkleed. Het verdient aanbeveling patiënten zelf hun huid te leren onderzoeken en training te geven hoe zij kunnen roteren om lipohypertrofie te voorkomen. Bij reeds aanwezige lipohypertrofie kunnen, met toestemming van de patiënt, de contouren van de aangedane injectieplaatsen worden vastgelegd op de huid om de progressie in genezing te kunnen volgen. Het maken van foto's kan ook behulpzaam zijn. Patiënten krijgen het advies om de aangedane huid te vermijden, minimaal tot het volgende consult.¹⁴²

Ondanks de eenduidige adviezen ten aanzien van het regelmatig controleren van de huid, is het twijfelachtig of dit in de praktijk ook gebeurt.¹⁴³ Patiënten geven aan dat controle minder vaak gebeurt dan zorgverleners menen.

Richtlijnen

Het is van belang om de plaatsen waar patiënten insuline toedienen regelmatig te controleren op de aanwezigheid van huidbeschadiging. Dit zou minimaal jaarlijks moeten gebeuren en vaker bij de aanwezigheid van huiddefecten. De controle moet gepaard gaan met educatie over risicofactoren voor huiddefecten en het advies om systematisch te roteren.¹⁴⁴ Bij ontregelde bloedglucosewaarden is extra controle van de huid vereist.¹⁴⁵ De huid moet niet alleen geïnspecteerd maar ook gepalpeerd worden.^{146,147} Bij reeds aanwezige lipohypertrofie moet dit onderzoek plaatsvinden bij elk consult. Patiënten kunnen ook leren om zelf hun huid te inspecteren en te palperen.¹⁴⁸

Conclusies

Het is aangetoond dat jaarlijks controleren van de injectieplaatsen zinvol is om de aanwezigheid van lipohypertrofie vast te stellen (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

Richtlijnen: NICE 2015, Italië 2014, Duitsland 2011, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

De werkgroep acht het van belang om vanaf de start van insulinetherapie spuitplaatsen te controleren. De ervaring leert dat patiënten al snel voorkeursplaatsen ontwikkelen waar gemakkelijk lipohypertrofie kan ontstaan. Het rotatieschema dat de patiënt krijgt aangeleerd, moet bij de controle op lipohypertrofie worden geëvalueerd.

In de praktijk blijkt dat bij kinderen frequente controle noodzakelijk is, namelijk bij elk consult, dus viermaal per jaar. Verondersteld wordt dat bij kinderen sneller

lipohypertrofie ontstaat. Hoewel wetenschappelijke evidentie (nog) ontbreekt, wil de werkgroep het hier wel benoemen.

De controle, die ook door de patiënt zelf uitgevoerd kan worden, gebeurt visueel en met de vingers, zo nodig met behulp van een spiegel. Een scorelijst waarin de bevindingen duidelijk worden beschreven liefst voorzien van foto's, is nuttig ter vergelijking bij volgende controles.

Aanbeveling

Controleer na aanvang insulinetherapie minimaal jaarlijks de huid op aanwezigheid van huidschade en evalueer het rotatieschema injectietechniek.

Controleer bij reeds aanwezige huidschade de huid bij elk controlebezoek.

Adviezen aan patiënten bij reeds aanwezige huidschade

Samenvatting van de literatuur

Bij het injecteren in lipohypertrofisch weefsel zijn mogelijk hogere doseringen insuline nodig en lijkt veel insuline te worden verspild.¹⁴⁹ Als de insuline weer wordt toegediend in onbeschadigd subcutaan vetweefsel, kan een forse reductie van de dosering noodzakelijk zijn. De reductie van de dosering verschilt per individu maar Frid en Spollett stellen dat dit mogelijk meer dan 20% is.^{150,151}

Richtlijnen

In de Deense richtlijn¹⁵² worden casestudies beschreven waarin de glykemische regulatie leek te verbeteren door niet meer in lipohypertrofisch weefsel te injecteren. De bevindingen waren echter niet consistent. Voorzichtig wordt gesteld dat waarschijnlijk een lagere dosering nodig is.

In de richtlijnen wordt gewaarschuwd voor een mogelijk dalende insulinebehoefte na veranderen van de injectieplaats bij aanwezigheid van lipohypertrofie.^{153,154}

Het veranderen van het injectiegebied bij lipohypertrofie vereist een verlaging van de insulinedosering. De verandering van de dosering verschilt per persoon en zal moeten plaatsvinden onder goede monitoring van de bloedglucosewaarden.¹⁵⁵

Conclusie

Het is aangetoond dat verandering van injectieplaats van lipohypertrofisch naar gezond weefsel mogelijk een reductie van de insulinedosering kan betekenen (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Denemarken 2015, Italië 2014, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

Om beschadigde huid te laten genezen moet injecteren in het aangedane gebied 'tot nader order' worden afgeraden. Veranderen naar een gebied met onbeschadigd subcutaan vetweefsel kan een reductie van de insulinedosering vereisen en moet onder goede bloedglucosemonitoring gebeuren. Vooral bij een verhoogd risico op hypoglykemieën dient voorzichtigheid in acht te worden genomen. Het kan wenselijk zijn de insulinedosering preventief te verlagen. Bij aanwezigheid van huidschade moet de huid bij elk bezoek worden gecontroleerd.

Aanbeveling

Geef advies om bij verandering van de injectieplaats van lipohypertrofisch weefsel naar gezonde huid, zorgvuldig de bloedglucosewaarden te monitoren.

Overweeg bij verandering van injectieplaats preventief de insulinedoseringen te verlagen.

3.4 Overige huidafwijkingen

Naast lipohypertrofie en -atrofie kunnen er ook andere huidproblemen aanwezig zijn die het injecteren bemoeilijken. Te denken valt aan striae, littekenweefsel, huidziekten en bijvoorbeeld overhangende huidplooien bij obesitas of na forse gewichtsreductie. De aanbeveling blijft gelden om te streven naar injecteren in onbeschadigde huid maar een individuele benadering is noodzakelijk.

4 Uitvoering van de injectie

In dit laatste hoofdstuk staat de uitvoering van de injectie centraal, met als vraagstelling: *Hoe moet de toediening van insuline met een insulinepen worden uitgevoerd?* De onderwerpen die hierbij aan de orde komen, zijn de wijze waarop de pennaald in de huid geplaatst en weer verwijderd wordt en de snelheid waarmee de insuline moet worden geïnjecteerd. Bovendien wordt aandacht geschonken aan het injecteren door kleding heen, het masseren van de huid na de injectie en overige factoren die mogelijk van invloed zijn op de absorptie van insuline.

4.1 De wijze van pennaald in de huid plaatsen

Inleiding

De toe te dienen insuline dient terecht te komen in het subcutaan vetweefsel om het gewenste werkingsprofiel te verkrijgen. Om dit te bereiken moet de pennaald op de juiste wijze in het weefsel worden ingebracht. Er zijn diverse technieken die hierbij gehanteerd kunnen worden. De keuze voor een injectietechniek hangt mede samen met de dikte van het subcutaan vetweefsel en de lengte van de pennaald.

Samenvatting van de literatuur

Frid et al.¹⁵⁶ besteedt ruim aandacht aan de relatie tussen de wijze van injecteren, de dikte van het subcutaan vetweefsel en de lengte van de pennaald.

Het opnemen van een huidplooi vergroot de afstand tussen huid en spierweefsel. Deze techniek is alleen noodzakelijk als de pennaald langer is dan deze afstand. Het risico op injecteren in spierweefsel is bij een 4 mm-pennaald gering, ook met een loodrechte injectietechniek zonder huidplooi. Kinderen die een 5 mm-pennaald gebruiken, kunnen loodrecht in een huidplooi injecteren. Als kinderen geen huidplooi op willen nemen, geldt het advies om een pennaald met een lengte van 4 mm te gebruiken.

Voor hele jonge kinderen, tot circa zes jaar oud, en hele slanke volwassenen is bij het loodrecht injecteren het opnemen van een huidplooi raadzaam. Voor vrijwel alle patiënten is loodrecht injecteren zonder huidplooi met een 4 mm-pennaald de aanbevolen injectietechniek, aldus Frid et al. Patiënten die voorkeur hebben voor schuin injecteren, kunnen hiervoor een 6 mm-pennaald gebruiken.

Frid adviseert om bij het opnemen van een huidplooi de juiste werkwijze aan te houden om te voorkomen dat er een onderliggende spierlaag wordt meegenomen. In een huidplooi moet loodrecht worden geïnjecteerd en de huidplooi dient pas te worden losgelaten als de volledige dosis is toegediend en de pennaald uit de huid is verwijderd.

De huidplooi techniek is vereist bij injecteren in de arm met een 6 mm-pennaald. Deze techniek vereist hulp van een ander omdat deze handeling door de patiënt bij zichzelf nauwelijks uit te voeren is.

Verder adviseert Frid de pennaald niet zo diep in de huid te steken dat er een kuil in het weefsel ontstaat. Ook dan kan de pennaald onbedoeld in spierweefsel steken.

Spollet¹⁵⁷ adviseert om per patiënt de injectieplaatsen te beoordelen en individuele adviezen te geven over het wel of niet hanteren van de huidplooi techniek. De lengte

van de pennaald is onderdeel van het geheel aan injecteeradviezen. Als er met 4-5 mm-pennaalden in ledematen of in een slanke buik wordt geïnjecteerd, waar de laag subcutaan vetweefsel dun is, is het gebruik van een huidplooi te overwegen.¹⁵⁸ Bij gebruik van een 6 mm-pennaald moet in elk geval met een huidplooi of onder een hoek van 45° geïnjecteerd worden. De meeste patiënten, ook met overgewicht, kunnen zonder huidplooi injecteren met een 4 mm-pennaald.

Spollett et al.¹⁵⁹ waarschuwt ook voor het indrukken van de huid tijdens de injectie. De pennaald kan dan onbedoeld het spierweefsel penetreren. Bij gebruik van de huidplooi is een correcte techniek vereist. In de huidplooi moet niet worden geknepen. De pennaald wordt loodrecht in de huidplooi gestoken, na de injectie wordt eerst de pennaald teruggetrokken en dan de huidplooi losgelaten.

Præstmark et al.¹⁶⁰ concludeert, uit de resultaten van een observatief onderzoek naar lekkage van insuline bij het injecteren, dat een loodrechte injectietechniek minder lekkage van insuline geeft dan wanneer de pennaald schuin ingebracht wordt.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn¹⁶¹ is een systematische literatuurstudie verricht met als vraagstelling: 'kunnen pennaalden met een lengte van 4, 5, 6 en 8 mm worden gebruikt om insuline subcutaan te injecteren bij volwassenen met diabetes'? Hierbij is tevens gekeken naar de gewenste injectietechnieken. De resultaten van de literatuurstudie laten zien dat bij de diverse lengtes van de pennaalden de juiste injectietechniek moet worden gekozen voor het gewenste werkingsprofiel van de insuline. De aanbevelingen die hieruit volgen ten aanzien van de injectietechniek luiden:

- Loodrecht injecteren, zonder huidplooi, bij gebruik van een 4-5 mm-pennaald
- Bij een BMI minder dan 18,5 kg/m² of een dunne subcutane vetlaag is injecteren met huidplooi gewenst
- 6 mm-pennaalden kunnen gebruikt worden als onder een hoek van 45° geïnjecteerd wordt. Wel of geen huidplooi is een klinische beslissing
- De juiste injectietechniek bij het gebruik van 8 mm pennaalden vereist individuele aandacht van de zorgverlener. Injecteren onder een hoek van 45° lijkt gewenst.

Bij hele slanke patiënten en kinderen kan zonder huidplooi worden geïnjecteerd, met een kleine, dunne pennaald.¹⁶²

Kinderen onder de zes jaar en hele slanke volwassenen kunnen bij gebruik van een korte pennaald het best een huidplooi opnemen.¹⁶³ Met de 4 mm- pennaalden kan loodrecht in de huidplooi worden geïnjecteerd, bij gebruik van 6 mm- pennaalden luidt het advies de pennaald schuin in de huidplooi te steken, onder een hoek van 45°.

Patiënten die in hun bovenarm willen injecteren, moeten bij pennaalden van 6 mm of langer een huidplooi opnemen. Dat maakt de uitvoering van de injectie zonder hulp van een ander vrijwel onmogelijk.

In de Nederlandse richtlijn¹⁶⁴ luidt het advies om liefst loodrecht te injecteren, zonder huidplooi en met een 5-6 mm-pennaald. Deze techniek is eenvoudig uitvoerbaar. Bij gebruik van langere pennaalden is de huidplooi techniek gewenst.

Conclusies

Het is aangetoond dat loodrecht injecteren zonder huidplooi kan worden geadviseerd aan vrijwel alle volwassenen bij gebruik van een 4-5 mm pennaald (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: FITTER 2015, Denemarken 2015

Het is aangetoond dat bij aanwezigheid van een dunne laag subcutaan vetweefsel een loodrechte injectietechniek met huidplooi gewenst is (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: FITTER 2015, Denemarken 2015, Italië 2014, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

Over het algemeen wordt de loodrechte injectietechniek, zonder huidplooi en met 4-5 mm pennaalden geadviseerd. Dit lijkt een geschikte en eenvoudig uit te voeren methode voor het merendeel van de patiënten. Als er een voorkeur voor pennaalden met een lengte van 6 mm of langer bestaat, is het advies om schuin, onder een hoek van 45°, te injecteren.

Bij een dunne laag subcutaan vetweefsel kan het, ook met 4-5 mm pennaalden, nodig zijn een huidplooi op te nemen of schuin te injecteren.

Het verdient de voorkeur om de injectietechniek individueel met de patiënt af te stemmen en regelmatig te evalueren.

Aanbeveling

Geef een advies over de injectietechniek afgestemd op de dikte van het subcutaan vetweefsel en de lengte van de pennaald.

Adviseer bij voorkeur een loodrecht injectietechniek.

Overweeg een alternatieve injectietechniek als er twijfel bestaat of de insuline in het subcutaan weefsel terechtkomt.

4.2 Door kleding injecteren

Inleiding

Patiënten injecteren hun insuline soms door kleding heen, zonder de huid te ontbloten. Dit kan handig zijn maar mogelijk ook negatieve effecten hebben.

Samenvatting van de literatuur

Spollett et al.¹⁶⁵ laat zien, op basis van resultaten van afgenomen vragenlijsten naar injecteergewoonten, dat circa 10% van de diabetespatiënten wel eens door de kleding heen injecteert. Dit gebeurt vooral als mensen haast hebben of geen gelegenheid om zich uit te kleden. Injecteren door kleding is niet gewenst omdat de pennaalden dan niet meer steriel zijn. Het glijmiddel aan de buitenzijde van de pennaald kan verdwijnen waardoor de injectie stroever gaat, met mogelijk meer pijn. Bij het injecteren door de kleding laag kunnen pluisjes meekomen in de huid, dit kan irritatie van de huid met zich meebrengen. Bovendien, nog steeds aldus Spollett, kan er niet goed een huidplooi worden opgenomen als dit nodig zou zijn. Een andere reden om niet door de kleding heen te injecteren is de huid niet zichtbaar is en niet gecontroleerd kan worden of de huid schoon en onbeschadigd is.^{166,167}

Richtlijnen

Injecteren door kleding kan weliswaar praktisch zijn maar dient te worden afgeraden.¹⁶⁸ Het strookt niet met het advies om korte pennaalden te gebruiken omdat de laag kleding waar de pennaald doorheen moet mogelijk te dik is. Injecteren door kleding heen wordt, samen met andere 'slechte injecteergewoontes', geassocieerd met lipohypertrofie.¹⁶⁹

Conclusies

Het is aangetoond dat injecteren door kleding heen ongewenste effecten kan hebben (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

B : Spollett et al., 2016

Richtlijnen: FITTER 2015, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

De werkgroep is zich bewust van de praktische voordelen voor patiënten maar raadt deze werkwijze af. De belangrijkste reden acht de werkgroep dat met de korte pennaalden de insuline mogelijk te ondiep wordt geïnjecteerd en dat niet kan worden gecontroleerd of de huid schoon en onbeschadigd is.

Aanbeveling

Adviseer om insuline niet door de kleding heen toe te dienen.

4.3 Snelheid van injecteren en duur van pennaald in huid

Inleiding

De snelheid waarmee de pennaald de huid doorboort, de insuline wordt toegediend en de tijd dat de pennaald in het weefsel moet blijven zitten, kunnen invloed hebben op pijn, huidschade, lekkage en het gewenste werkingsprofiel van de insuline. Als in een bijsluiting van insuline aanwijzingen staan vermeld voor de techniek van injecteren, zijn deze leidend.

Samenvatting van de literatuur

Frid et al.¹⁷⁰ adviseert om langzaam tot 10 te tellen na het volledig indrukken van de doseerknop alvorens de pennaald terug te trekken uit de huid. Dit om zeker te zijn dat de volledige dosering insuline is toegediend en om lekkage te voorkomen. Bij hogere doseringen insuline is het mogelijk nodig de pennaald langer dan 10 seconden in het weefsel te laten zitten, bij lage doseringen is 5 seconden mogelijk voldoende. De patiënt kan hier zelf mee experimenteren. Doel is dat er geen lekkage van insuline optreedt. De pennaald moet in een rustige beweging worden ingebracht, dit lijkt minder pijsensatie te geven. De snelheid van injecteren heeft geen invloed op pijnbeleving van de patiënt.

Spollett et al.¹⁷¹ vindt geen aantoonbare toename van lekkage als de pennaald snel uit de huid wordt teruggetrokken. Wel lijkt de glykemische regulatie beter als de pennaald niet meteen wordt teruggetrokken.

Præstmark et al.¹⁷² signaleert een associatie met de tijd dat de pennaald na injectie in situ wordt gehouden en de mate van lekkage. Als de pennaald langer dan 3 seconden in de huid werd gehouden, trad minder lekkage op. Het volume toegediende insuline speelde hier ook een rol in.

Joubert et al.¹⁷³ vindt in een laboratoriumonderzoek dat er wel tot een vijfde van de totale insuline dosering te weinig geïnjecteerd kan worden als de pennaald snel wordt teruggetrokken. Daarbij treedt iets meer lekkage op bij voorgevulde- dan bij navulbare insulinepennen.

Richtlijnen

Er zijn geen eenduidige adviezen ten aanzien van de snelheid van inbrengen van de pennaald in het weefsel. De patiënt kan hierin naar eigen voorkeur handelen.¹⁷⁴ Ook is over de snelheid van het toedienen van insuline geen consensus. De aanbeveling in de richtlijn is gebaseerd op meningen uit de praktijk. Deze luidt: bij voorkeur langzaam injecteren om de insuline rustig in het weefsel te laten opnemen. In de Nederlandse richtlijn staat ook beschreven dat het verwijderen van de pennaald na injectie bij voorkeur onder dezelfde hoek gebeurt als waarop deze is ingebracht. Dit kan pijnklachten voorkomen.

Pennaalden moeten bij voorkeur 10 seconden of langer in het weefsel gehouden worden na het toedienen van de volledige dosis insuline (dus als de doseerknop helemaal is ingedrukt) om de kans op lekkage van insuline te minimaliseren.^{175,176,177,178} In de Deense richtlijn wordt ter aanvulling gesteld dat bij

een hoge dosering langer gewacht zou moeten worden alvorens de pennaald terug te trekken.

Conclusies

Het is aangetoond dat er mogelijk minder lekkage van insuline optreedt als de pennaald na injectie 10 seconden in de huid blijft (niveau 1)

A1: Frid et al., 2016

C: Præstmark et al., 2016; Joubert et al., 2015

Richtlijnen: Denemarken 2015, NICE 2015, Italië 2014, Duitsland 2011, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

De snelheid van inbrengen van de pennaald en het toedienen van insuline kan iedere patiënt zelf bepalen. Het verdient aanbeveling de pennaald enige tijd in het weefsel te laten zitten nadat de doseerknop volledig is ingedrukt en de volledige dosis insuline is toegediend. Langzaam tot 10 tellen lijkt voldoende maar de patiënt kan zelf in de gaten houden of er geen insuline lekt of nadruppelt en zo nodig de pennaald langer in het weefsel laten zitten. Door de pennaald in dezelfde richting terug te trekken, kan huidschade worden voorkomen.

Aanbeveling

Adviseer de insuline rustig toe te dienen, de pennaald minstens 10 seconden na injectie in de huid te laten zitten en daarna de pennaald in dezelfde richting terug te trekken.

4.4 Verwijderen van de pennaald van de insulinepen na injectie

Inleiding

Het zou wenselijk zijn om de pennaald na toediening van de insuline direct van de insulinepen te verwijderen.

Samenvatting van de literatuur

Spollett et al.¹⁷⁹ stelt dat pennaalden direct na gebruik moeten worden verwijderd om te voorkomen dat er lucht of vuil in de insulinepatroon komt of er insuline uit lekt.

Richtlijnen

FITTER¹⁸⁰ en de Nederlandse richtlijn¹⁸¹ geven het advies om de pennaald direct na de injectie van de insulinepen te verwijderen. Redenen hiervoor zijn vooral het voorkomen van lekkage van insuline uit de penvulling en ontstaan van lucht in de penvulling. Lekkage kan bij troebele insuline de samenstelling en daarmee het werkingsprofiel veranderen

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat pennaalden direct na het injecteren van de insulinepen

moeten worden verwijderd (niveau 3)

B: Spollett et al., 2016

Richtlijnen: FITTER 2015, Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

Het verdient de voorkeur om pennaalden direct na de injectie van de insulinepen te verwijderen. In de praktijk zal dit niet altijd gebeuren. Patiënten kunnen insulinepenen met pennaald meenemen om in een andere omgeving insuline te injecteren. Het ontbreekt dan vaak aan mogelijkheden om de pennaald veilig weg te gooien. De meest praktische oplossing is om in een dergelijke situatie de pennaald op de insulinepen te laten zitten en deze op een later tijdstip te verwijderen. Zorgverleners moeten aan patiënten uitleggen wat de mogelijke risico's van deze handelswijze zijn.

Aanbeveling

Adviseer om de pennaald van de insulinepen meteen na de injectie te verwijderen.

4.5 Masseren van de geïnjecteerde huid

Verondersteld wordt dat het masseren van de huid na het injecteren van insuline de absorptiesnelheid beïnvloedt.

Literatuur

Spollett et al.¹⁸² adviseert, zonder nadere toelichting, om de injectieplaatsen niet te masseren.

Richtlijnen

De aanbeveling in de Nederlandse richtlijn¹⁸³ luidt om de huid niet te masseren na de insuline-injectie. Massage kan de absorptiesnelheid en daarmee het werkingsprofiel van insuline veranderen. Dit kan leiden tot onvoorspelbare variatie in de glykemische regulatie.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat de injectieplaats na het toedienen van insuline niet gemasseerd moet worden (niveau 3)

B: Spollett et al., 2016

Richtlijnen: Nederland 2008

Overwegingen van de werkgroep

Ondanks gebrekkelijk bewijs gaat de werkgroep ervan uit dat masseren van de huid de opname snelheid kan beïnvloeden. Deze invloed is onvoorspelbaar, met mogelijk onvoorspelbare effecten op de glykemische regulatie. Masseren wordt om deze reden afgeraden.

Aanbeveling

Adviseer om injectieplaatsen na het toedienen van insuline niet te masseren.

4.6 Factoren die mogelijk van invloed zijn op de absorptie van insuline

Inleiding

Het is denkbaar dat er externe factoren zijn die de absorptie van insuline kunnen beïnvloeden.

Literatuur

Er is geen relevante literatuur over dit onderwerp gevonden.

Richtlijnen

In de Deense richtlijn¹⁸⁴ wordt een alinea gewijd aan omstandigheden die de doorbloeding van het weefsel kunnen beïnvloeden en daarmee de absorptie van insuline. De belangrijkste factoren die genoemd worden zijn de omgevingstemperatuur, fysieke inspanning, geneesmiddelen die vaatverwijdend of juist vaatvernauwend werken en roken. Ook de sauna wordt genoemd als mogelijke oorzaak voor een veranderde, namelijk snellere, opname van insuline, evenals de warmte van de zon. Zonder concrete aanbevelingen wordt meer algemeen gewaarschuwd voor het mogelijk effect op de absorptiesnelheid van insuline en daarmee de mogelijke onvoorspelbaarheid van de werking en de bloedglucosewaarden.

Conclusie

Bij gebrek aan literatuur kunnen geen conclusies worden gegeven.

Overwegingen van de werkgroep

Experts veronderstellen dat er activiteiten en andere factoren zijn die de absorptiesnelheid van insuline kunnen veranderen. Bij onverklaarbare veranderingen in de glykemische regulatie kan het zinvol zijn om na te gaan of dergelijke factoren aanwezig zijn (geweest) en een mogelijke verklaring vormen voor deze veranderingen.

Aanbeveling

Adviseer om door het controleren van bloedglucosewaarden alert te zijn op factoren die mogelijk de absorptiesnelheid van insuline kunnen beïnvloeden.

5 Verantwoording van de werkwijze

De richtlijn is gebaseerd op bewijs, verkregen uit een systematische literatuurstudie van gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de aanbevolen wijze van injecteren van insuline met de insulinepen.

Deelnemers aan de ontwikkeling van de richtlijn

De richtlijn is ontwikkeld door een werkgroep van acht titel geregistreerde, voorschrijfbevoegde EADV-leden, allen inhoudsdeskundig en werkzaam als diabeteszorgverlener.

Alle leden van de werkgroep hebben een 'EADV Verklaring ten behoeve van het voorkomen van belangenverstremgeling' ingevuld. Hierin is verklaard dat zij geen andere van toepassing zijnde functies uitvoeren naast het werk als diabetesverpleegkundige, niet voor bedrijven onderzoek uitvoeren en dat zij geen mogelijke belangenverstremgeling op enig gebied voorzien. De ondertekende documenten zijn desgewenst op te vragen bij EADV.

EADV, de beroepsorganisatie voor diabeteszorgverleners, is opdrachtgever voor het actualiseren van de in 2008 verschenen richtlijn 'het toedienen van insuline met de insulinepen'. EADV heeft zorggedragen voor de financiering van dit project. Hiervoor is gebruik gemaakt van sponsorbijdragen van diverse farmaceutische bedrijven die, zonder enige sprake van inbreng en invloed, de totstandkoming ervan ondersteund hebben.

Werkwijze

Het formuleren van de onderzoeksvragen is verricht op basis van drie klankbordgroep bijeenkomsten in het najaar van 2015. De in totaal 16 aanwezige EADV-leden hebben aan de hand van de te herziene richtlijn uit 2008 en ontwikkelingen op het gebied van insuline injecteren, voorstellen gedaan over de te behandelen onderwerpen.

De Diabetes Vereniging Nederland heeft, op verzoek van de werkgroep, op haar website een oproep geplaatst om vragen over insuline-injectietechnieken aan te leveren aan de werkgroep. Hier zijn drie reacties op gekomen.

Op de Kennisdag EADV, november 2016, is een aantal aanbevelingen, die onderwerpen betreffen waar veel discussie over is, voorgelegd aan de 64 aanwezigen met stemrecht met het verzoek 'eens' of 'oneens' te stemmen. Deze expertmeningen zijn meegenomen in de meningsvorming en de uiteindelijke aanbevelingen.

De zoektocht naar literatuur is verricht door een wetenschappelijk medewerker, drs. Hans Ket (VU medisch centrum Amsterdam).

Bij het verwerken van de literatuur in de tekst heeft een student geassisteerd, Iris Oosterloo, Hogeschool van Amsterdam.

Zoekstrategie

In de digitale databases PubMed, Cinahl, Invert en Embase is van november 2015 tot augustus 2016 gezocht met de zoekstrategie:

(((((("Insulins"[Mesh:noexp] OR "Biphasic Insulins"[Mesh] OR "Insulin, Long-Acting"[Mesh] OR "Insulin, Short-Acting"[Mesh] OR "Insulin"[Mesh] OR insulin[tiab]) AND (pen[tiab] OR pens[tiab])) OR (((injection pen*[tiab] OR insulin pen*[tiab] OR auto injector*[tiab] OR pen needle*[tiab] OR penneedle*[tiab] OR insulin delivery device*[tiab] OR i port[tiab] OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh] AND (pen[tiab] OR pens[tiab]))) AND ((("Insulins"[Mesh:noexp] OR "Biphasic Insulins"[Mesh] OR "Insulin, Long-Acting"[Mesh] OR "Insulin, Short-Acting"[Mesh] OR "Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab]))) AND ("2007"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))))*

Artikelen, verschenen voor 2008, het jaar van verschijnen van de eerste richtlijn 'Het toedienen van insuline met de insulinepen', zijn niet meegenomen.

Het doorzoeken van de databases leverde 225 unieke referenties op, voornamelijk uit PUBMED. Van deze 225 artikelen vielen er 134 na het bestuderen van de volledige tekst alsnog af. Reden voor afwijzing was 'verouderde / niet in Nederland gebruikte insulinepennen, artikelen over vergelijking spuitjes en insulinepennen, geen volledige tekst beschikbaar of niet in Engels. Andere artikelen waren om uiteenlopende redenen niet relevant.

Uiteindelijk werden, na een tweede selectie en beoordeling, 53 artikelen, met uiteenlopende studiedesigns, geïnccludeerd en verwerkt.

Alle artikelen zijn bestudeerd door de projectleider en door minstens een ander werkgroep lid. De bruikbare informatie uit de diverse artikelen is vastgelegd in een overzichtsdokument (bijlage 3) en gebruikt bij het beantwoorden van de diverse onderzoeksvragen.

Gaande het proces van literatuurbepoordeling verscheen een aantal overzichtartikelen van een hoge kwaliteit te weten Zabaleta-del-Olmo et al., Spollett et al. en Frid et al., allen uit 2016. Van de inhoud van deze artikelen is veelvuldig gebruik gemaakt. De werkgroep heeft besloten de artikelen die ten grondslag liggen aan de overzichtartikelen niet mee te nemen in de tekst van de richtlijn, tenzij ter illustratie.

Overige bronnen van informatie

Aanbevelingen uit de eerste Nederlandse richtlijn zijn, voor zover nog relevant, gebruikt als basis voor onderliggend dokument. Verder is gebruik gemaakt van (recent) verschenen, veelal evidence based, internationale richtlijnen.

In 2016 zijn de resultaten van breed mondiaal onderzoek naar insuline-injectietechnieken gepresenteerd in een systematische review van Frid et al.¹⁸⁵ Enkele werkgroep leden waren betrokken bij de dataverzameling en hebben geparticipeerd in de consensusbijeenkomst in Rome, 2016.

Met toestemming van het FITTER bestuur (FITTER = Forum Insulin InjectionTechnique) is vrij gebruik gemaakt van de verzamelde informatie en de studieresultaten. De informatie uit FITTER is, daar waar niet geciteerd in het overzichtsartikel van Frid et al.¹⁸⁶, meegenomen als zijnde een 'richtlijn'. Overige geraadpleegde bronnen zijn bijsluiters en diverse insuline producerende bedrijven. Over het onderwerp 'maximaal te injecteren volume per injectie' zijn diverse experts gevraagd hun mening te geven omdat er onvoldoende wetenschappelijke informatie over te vinden was.

De 'overige geraadpleegde bronnen' van informatie zijn niet meegenomen in de bewijskracht van de conclusies maar hebben wel een rol gespeeld in de meningsvorming van de werkgroep en de formulering van de aanbevelingen.

Beoordelen van de literatuur

Om het kwaliteitsniveau van de artikelen te beoordelen, is gebruik gemaakt van de Evidence Based Richtlijnen Overleg (EBRO) beoordelingsmethode.¹⁸⁷ Deze methode is gekozen vanwege de bekende, eenvoudige en overzichtelijke werkwijze. In de toekomst zal wellicht de momenteel meer gehanteerde methodiek Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) gevolgd worden.¹⁸⁸ Wel is, in lijn met de GRADE methode, gekozen voor een onderscheid in kracht van aanbevelingen.

Kwaliteitsniveau van de artikelen (interventie en preventie)	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt controleonderzoek, cohortonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De mate van bewijskracht van de conclusies uit de literatuur is eveneens geformuleerd op basis van EBRO:

Niveaus van bewijskracht van aanbevelingen, gebaseerd op de kwaliteit van de onderliggende artikelen	
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
Niveau 2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Eén onderzoek van niveau B of niveau C
Niveau 4	Mening van deskundigen

Formulering van aanbevelingen en conclusies op basis van de bewijskracht

niveau 1	Het is aangetoond dat ...
niveau 2	Het is aannemelijk dat ...
niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ...
niveau 4	De werkgroep is van mening dat ...

Van literatuur naar aanbevelingen

De literatuur en overige bronnen van informatie zijn in een aantal sessies met de werkgroep besproken, gewogen en aan de dagelijkse praktijk in Nederland getoetst. Op deze wijze is gekomen tot aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk.

Vervolg werkwijze

Na consensus over de inhoud van de conceptrichtlijn bij de werkgroepleden, is het concept voorgelegd aan diverse deskundigen in de diabeteszorg in Nederland. Aan hen is middels een vragenlijst gevraagd de richtlijn te beoordelen op de inhoud. De reacties waren veelal instemmend. Kritische kanttekeningen zijn besproken in (delen van) de werkgroep en waar zinvol verwerkt in de definitieve tekst. Farmaceutische bedrijven zijn slechts geraadpleegd om de juistheid van weergave van de producten te beoordelen.

Na verwerking van het commentaar is een laatste conceptversie ter autorisatie voorgelegd aan de NDF (Nederlandse Diabetes Federatie) en V&VN (Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland).

Het wetenschappelijk bewijs, verkregen uit de beschikbare literatuur, heeft samen met de meningen van de experts en ervaringen uit de praktijk geleid tot de definitieve richtlijn. Onderdeel hiervan is een 'samenvattingskaart' met aan de ene kant de aanbevelingen kort weergegeven en op de andere zijde een 'top 10' van de belangrijkste overwegingen met onderwerpen die zich geregeld voordoen in de dagelijkse praktijk. Deze onderdelen zijn digitaal terug te vinden en in gedrukte versie te verkrijgen (www.eadv.nl / eadv@eadv.nl).

Implementatietraject richtlijn

Het bestaan van de richtlijn, met het draagvlak door participatie in ontwikkeling ervan, garandeert nog niet het actief gebruik van de inhoud ervan. Daarvoor is een implementatietraject noodzakelijk. Doel is dat de aanbevelingen worden toegepast in het handelen van diabeteszorgverleners in de dagelijkse praktijk. De basis hiervoor is gelegd door een actieve betrokkenheid van de doelgroep bij het ontwikkelen van deze richtlijn en het formuleren van de aanbevelingen. Overige activiteiten die zullen worden ingezet om tot een succesvolle implementatie te komen, zijn, indien mogelijk:

1. de ontwikkeling van producten
 - a. een digitale versie van de richtlijn met de volledige tekst en aanbevelingen, te vinden en downloaden van de EADV-, de NDF- en de V&VN-site.
 - b. een gedrukte samenvattingskaart met aanbevelingen en checklist
 - c. een Engelse vertaling (digitaal) van de samenvattingskaart
 - d. een ondersteunende app voor de zorgverlener
 - e. indien mogelijk: een versie voor patiënten

2. de verspreiding van producten
 - a. lancering op het landelijk EADV-symposium maart 2017
 - b. publicatie in diverse tijdschriften in Nederland, waaronder EADV-magazine 'Diabetes Pro'
 - c. via website en regiobijeenkomsten EADV

- d. via stands op congressen en symposia
3. communicatie over de richtlijn
 - a. digitale nieuwsbrief EADV
 - b. aanbod als nieuwsitem op diverse websites, zoals NDF, V&VN, DVN
4. meten van implementatie
 - a. ontwikkelen van meetbare kernaanbevelingen
 - b. vaststellen van succes van verspreiding en gebruik binnen netwerk

Discussiepunten

Zoals eerder genoemd is er veel overlap gevonden in de literatuur. Aan verschillende wetenschappelijk auteurs is de vraag voorgelegd of onderliggende studies besproken dienen te worden als deze al meegenomen zijn in een systematische review. Er is gekozen voor een selectieve aanpak. Daar waar illustratief, zijn studies die ook in de systematische reviews verwerkt staan, kort beschreven. Deze studies zijn echter niet meer meegenomen in de bewijskracht van de conclusies.

De systematische review van Frid et al.¹⁸⁹ is grotendeels gebaseerd op de FITTER-aanbevelingen.¹⁹⁰ Waar 'dubbele bewijsvoering' dreigde te ontstaan, is FITTER als bron weggelaten.

Onderwerpen als 'gauge', 'beveiligde pennaaldsystemen' en 'angst' zijn meegenomen in de richtlijn terwijl deze geen onderdeel uitmaakten van de systematische literatuurstudie. Er is gekozen om geen conclusies aan de bevindingen in de literatuur te verbinden en slechts globale aanbevelingen over deze onderwerpen te geven. De werkgroep acht het van belang om vooral het onderwerp 'angst voor injecteren' in een volgende versie van de richtlijn mee te nemen in de literatuurzoektocht.

Herziening van de richtlijn

Een richtlijn is een dynamisch document. De wijze van publicatie, namelijk digitaal, maakt snelle aanpassingen mogelijk. EADV beraadt zich over de frequentie waarin en de wijze waarop dit in de toekomst zal gebeuren. Vijf jaar na verschijning is een heroverweging van de actualiteitswaarde en de relevantie noodzakelijk. Bij nieuwe ontwikkelingen, die de geldigheid van de inhoud van deze richtlijn ter discussie stellen, is eerdere herziening vereist.

In een herziene versie zal specifiek aandacht kunnen worden geschonken aan enkele onderwerpen die wellicht in deze versie onderbelicht zijn gebleven of slechts kort besproken zijn. Te denken valt aan het gebruik van beveiligde pennaaldsystemen, een 'hot issue' in de dagelijkse praktijk maar waar weinig literatuur over beschikbaar is. Ook 'angst voor injecteren' is een onderwerp dat pas tijdens de bestudering van de literatuur aandacht kreeg en meegenomen is, aanvankelijk zonder 'deelvraag'.

In een volgende versie is een gerichte zoektocht naar literatuur over 'angst voor injecteren' geëigend, met onderscheid tussen angst voor pijn en naaldangst. De suggestie om het onderwerp 'lipoatrofie' meer uit te diepen, wordt eveneens meegenomen.

Een volgende versie van deze richtlijn zou multidisciplinair ontwikkeld kunnen worden, waarbij de werkgroep in elk geval een grotere bijdrage van de diabetespatiënten gewenst acht.

Bijlage 1: Insuline en insulinepennen in Nederland (anno 2017)

<u>Novo Nordisk</u>		niet meer verkrijgbaar, mogelijk in omloop	
		3 ml inhoud, tenzij anders vermeld	
NovoRapid/ insuline Aspart Insulatard/ insuline isofaan Levemir/ Insuline Detemir NovoMix 30/ insuline aspart/protamine	NovoPen 3	Navulbaar	Per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
	NovoPen 4	Navulbaar	Met geheugenfunctie
	Novopen 5	Navulbaar	Blokkeert als max dosering bereikt is
	NovoPen Junior	Navulbaar	per ½ IE instelbaar/ max. 35 IE
	NovoPen Echo	Navulbaar	Naaldloos
	Insujet	wegwerp	
	Flexpen	Voorgevulde wegwerppen	Per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
NovoRapid/ insuline Aspart Insulatard/ insuline isofaan Levemir/ Insuline Detemir NovoMix 30/ insuline aspart/protamine	NovoPen 3	Navulbaar	Per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
	NovoPen 4	Navulbaar	Blokkeert als max dosering bereikt is
	NovoPen Junior 3 ml	Navulbaar	per ½ IE instelbaar/ max. 35 IE
	NovoPen Echo 3 ml	Navulbaar	Naaldloos
	Insujet	wegwerp	
	Flexpen	Voorgevulde wegwerppen	Per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
Tresiba 100/ insuline Degludec Tresiba 200/ insuline Degludec	FlexTouch	Voorgevulde wegwerppen	Per 1 IE instelbaar/ max. 80 IE
NovoMix 50/ insuline aspart/protamine NovoMix 70/ insuline aspart/protamine	Flexpen	Voorgevulde wegwerppen	
<u>Sanofi</u>			
Apidra Lantus/ Glargine-100 Insuman Rapid	Solostar	wegwerp	per 1 IE instelbaar/ max. 80 IE
	Clickstar	navulbaar	per 1 IE instelbaar/ max. 80 IE
	juniorstar	navulbaar	per 0,5 IE instelbaar/ max. 30 IE
Insuman Basal	Insujet	wegwerp	Naaldloos
Toujeo Glargine-300	Toujeo Solostar 1,5 ml	wegwerp	Per 1 IE instelbaar/ max. 80 IE
Insuman Comb 15/85 25/75 50/50	Clickstar/ Juniorstar	navulbaar	
	Clickstar/ Juniorstar/ solostar	navulbaar/ navulbaar/ wegwerp	
	Clickstar/ Juniorstar	navulbaar	
	Insujet	wegwerp	Naaldloos

Eli Lilly			
Humalog 100 Humulineregular	HumapenSavvio	navulbaar	per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE/ lichtgewicht
	HumapenLuxura HD	navulbaar	per 0,5 IE instelbaar/ max. 30 IE
	Kwikpen	wegwerp	per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
	HumapenMemoir	navulbaar	per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE/ met geheugen
	HumapenLuxura	navulbaar	per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
	Insujet	wegwerp	Naaldloos
Humalog 200	kwikpen	wegwerp	per 1 IE instelbaar/ max. 60 IE
Humuline NPH Humalog Mix 25	HumapenSavvio	navulbaar	
	HumapenLuxura HD	navulbaar	
	HumapenMemoir	navulbaar	
	HumapenLuxura	navulbaar	
	Kwikpen	wegwerp	
	insujet	wegwerp	
Humalog Mix 50	Kwikpen	wegwerp	
	insujet		
Humuline 30/70	HumapenSavvio	navulbaar	
	HumapenLuxura HD	navulbaar	
	HumapenMemoir	navulbaar	
	HumapenLuxura	navulbaar	
	insujet		
Abasaglar	Kwikpen	wegwerp	
	insujet	wegwerp	

Bijlage 2: Pennaalden in Nederland (anno 2017)

Merk pennaald	Kenmerken	Opmerkingen (vlgs bijsluiter)
<p>BD AutoShield Duo</p> <p>Naaldlengte: 5 mm. 0.30 mm x 5 mm. (30G)</p>	<p>Veiligheidspennaald met tweedelige automatische naaldbescherming (aan bevestigings- en injectiekant).</p> <p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>Kan terugvloeien waardoor na injectie vloeistof kan achterblijven op de huid.</p> <p>Wordt voornamelijk door zorgverleners gebruikt.</p>
<p>BD Micro-Fine (firma: BD)</p> <p>Naaldlengte: 4 mm 0.23 mm x 4 (32 G) Naaldlengte: 5 mm 0.25 mm x 5 (31 G) Naaldlengte: 8 mm 0.25 mm x 8 (31 G)</p>	<p>Diverse kleuren afdekfolie ter onderscheid verschillende naaldlengte.</p> <p>Bescherming om de naald onder de cap heeft verschillende kleuren ook ter onderscheid van naaldlengte.</p> <p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>De grote binnendiameter zorgt voor een gemakkelijkere en snellere doorstroming van insuline.</p> <p>Injecteert makkelijker door siliconenlaagje.</p>
<p>Micro-Fine Ultra (firma: BD)</p> <p>Naaldlengte: 4 mm 0.23 x 4 (32 G)</p>	<p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>Microfine Ultra met PentaPointcomfort > naaldpunt met 5 schuine kanten.</p> <p>Minder pijnlijk en gaat makkelijker door huid heen.</p> <p>Injecteert makkelijker door siliconenlaagje</p>
<p>Novofine Autocover (firma: Novo Nordisk)</p> <p>Naaldlengte: 8 mm. 0.30x 8 (30 G)</p>	<p>Beveiligde naald met een automatische veiligheidsvergrendeling.</p> <p>Alleen veilig aan de injectiekant.</p> <p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op insulinepenen van Novo Nordisk</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>Voldoet niet aan de Europese Richtlijnen voor de Veiligheid.</p> <p>Risico wordt verminderd door eenzijdige afscherming.</p> <p>Plastic naaldbescherming kan helpen prikangst te verminderen doordat de naald uit het zicht van de gebruiker blijft.</p>

<p>Novofine (firma: Novo Nordisk)</p> <p>Naaldlengte: 6 mm-tip=> 0.23 x 6 (32 G) Naaldlengte: 6 mm=> 0.25 x 6 (31 G) Naaldlengte: 8 mm=> 0.30 x 8 (30 G)</p>	<p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen behalve Optipen Pro 2, Autopen 24.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>Naaldje 6 mm-tip heeft een dunne, conische naaldpunt.</p> <p>Punt is dunner aan het begin van de naald.</p> <p>Injecteren veroorzaakt minder schade aan de huid.</p> <p>Minder pijnlijk.</p>
<p>MylifeClickfineAutoProtect (firma: Ypsomed)</p> <p>Naaldlengte: 5 mm=> 0.25 x 5 (31 G) Naaldlengte: 8 mm=> 0.33 x 8 (29 G)</p>	<p>Beveiligde naald met automatische veiligheidsvergrendeling.</p> <p>Alleen veilig aan de injectiekant.</p> <p>Bij bevestigen: vastklikken en slag draaien. Draaiend verwijderen of trekken.</p> <p>Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>Voldoet niet aan de Europese Richtlijnen voor de Veiligheid.</p> <p>Risico op prikaccidenten kleiner door eenzijdige afscherming.</p> <p>Plastic naaldbescherming kan helpen prikangst te verminderen doordat de naald uit het zicht van de gebruiker blijft.</p>
<p>Mylife-Clickfine (firma: Ypsomed)</p> <p>Naaldlengte: 4 mm=> 0,23 x 4 (32 G) Naaldlengte: 6 mm=> 0.25 x 6 (31 G) Naaldlengte: 8 mm=> 0.25 x 8 (31 G) Naaldlengte: 10 mm => 0.33 x 10 (29 G) Naaldlengte: 12 mm=> 033 x 12 (29 G)</p>	<p>Hoorbare & voelbare klik bij veilige plaatsing.</p> <p>Lichtblauwe cap: is beter zichtbaar voor slechtzienden.</p> <p>Klikkend bevestigen en draaiend verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij.</p> <p>'Diamond' tip op 4 – 6 – 8 mm naaldjes => 6 kanten geslepen.</p> <p>Soepelere injectie, minder pijnlijk;</p> <p>Injecteert makkelijker door siliconenlaagje.</p>
<p>Mylife-Penfine classic (firma: Ypsomed)</p> <p>Naaldlengte: 4 mm=> 0.23 x 4 (32 G) Naaldlengte: 6 mm=> 0.25 x 6 (31 G) Naaldlengte : 8 mm=> 0.25 x 8 (31 G) Naaldlengte 10 mm=> 0.33 x 10 (29 G) Naaldlengte: 12 mm=> 0.33 x 12 (29 G)</p>	<p>Diverse kleuren afdekfolie ter onderscheid verschillende naaldlengte.</p> <p>Draaiend bevestigen en verwijderen.</p> <p>Past op elke insulinepen behalve de Flextouch en Savvio.</p>	<p>Latexvrij</p>
<p>Soft fine plus (firma: Klinion)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bescherming om de naald onder de cap heeft verschillende kleuren ter 	<p>Latexvrij</p> <p>Facetgeslepen punt, geeft soepelere injectie en minder pijnlijk.</p>

<p>Naaldlengte: 4 mm 0.23 x 4 (32 G) Naaldlengte: 5 mm 0.23 x 5 (32 G) Naaldlengte: 5 mm 0.25 x 5 (31) Naaldlengte: 6 mm 0.25 x 6 (31 G) Naaldlengte: 8 mm 0.25 x 8 (31 G) Naaldlengte: 8 mm 0.30 x 8 (30 G) Naaldlengte: 10 mm 0.33 x 10 (29 G) Naaldlengte: 12 mm 0.33 x 12 (29 G)</p>	<p>onderscheid van naaldlengte. Draaiend bevestigen en verwijderen. Past op elke insulinepen.</p>	<p>Injecteert makkelijker door siliconenlaagje.</p>
<p>Insupen (firma: PIC >Italië) Naaldlengte: 4 mm 0.20 x 4 (33 G) Naaldlengte: 5 mm 0.25 x 5 (31 G) Naaldlengte: 6 mm 0.23 x 6 (32) Naaldlengte: 8 mm 0.23 x 8 (32 G) Naaldlengte: 12 mm 0.33 x 12 (29 G)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Schroefdraadgedeelte is gekleurd ter onderscheiding van naaldlengte <p>Draaiend bevestigen en verwijderen. Past op elke insulinepen.</p>	<p>Latexvrij. 3-vlaksslijping. Sensitive, siliconenlaagje. Langzaam inspuiten, anders lekkage. Uiterst scherpe punt voor minder pijnlijke injectie Dunne wand.</p>

Bijlage 3: Overzicht literatuur

Auteur, jaartal, design	Deelnemers	Observatie/interventie	uitkomst	resultaten
Spollett et al., 2016 Overzichtsartikel en samenvatting aanbevelingen	nvt	Literatuurstudie en beoordeling vragenlijsten	Nog veel onduidelijkheden over de techniek van insuline injecteren: materialen worden niet correct gebruikt; het niet (correct) roteren en hergebruik van pennaalden resulteren in frequent voorkomen van lipohypertrofie. Lipohypertrofie leidt tot toename van onverwachtse hypoglykemieën en variaties in bloedglucosewaarde en.	Heldere, evidence-based aanbevelingen (zoals van FITTER) zijn nodig om inzicht te geven in juiste injectietechnieken. Voor succesvolle implementatie van deze aanbevelingen is educatie en re-educatie van essentieel belang. Het artikel geeft een top-10 overwegingen voor correcte injectie techniek en toediening en een stap-voor-stap educatie advies.
Frid et al., 2016 Systematische review	Vragenlijste n: respons van 13289 insuline injecterende patiënten uit 42 landen. Expertmeeting: 54	Systematische literatuurstudie, internationale vragenlijsten (4thInjectiontechnique Questionnaire) en experts en internationale expertmeeting in 2015.	Highlights: Grote variatie in dikte van de subcutane vetlaag met implicaties voor injectietechniek en pennaaldlengte om injecteren in spierlaag te voorkomen. Lipohypertrofie is nog steeds algemeen voorkomende complicatie met impact op insuline absorptie.	Aanbevelingen op het gebied van anatomie, fysiologie, psychologie, pathologie en technologie. Extra aandacht voor korte pennaalden, lipohypertrofie, psychologische barrières en veiligheidsmaatregelen.
Hakre et al., 2012 Onderzoeksrapport	Lab-onderzoek onder 1501 patiënten (71%) Vragenlijste n: 54 verpleegkundigen	Labonderzoek naar besmetting door bloedcontact. Vragenlijst onder verpleegkundigen naar gewoonten ten aanzien van gebruik insulinepennen.	24% van de verpleegkundigen gebruikte insulinepennen voor meer dan één patiënt. Geen bewijs voor besmetting gevonden.	Ziekenhuisstaf moet trainen op eenmalig gebruik van insulinepennen en dit evalueren. Insulinepennen moeten een patiënt-gebonden label krijgen.

Zabaleta-del-Olmo et al., 2016 Meta analyse	Systematischeliteratuur-studie zonder taalrestricties in de grote databases.	Onderzoek naar veiligheid van hergebruik van pennaalden	25 studies, met hoog bias risico. Poolen slechts mogelijk met 9 studies.	5 studies laten geen associatie zien tussen infectie van de injectieplaats en hergebruik van pennaalden. 5 studies laten een associatie zien tussen lipohypertrofieën hergebruik. Uit gepoolde data van 2 studies komt meer pijnklachten als gevolg van hergebruik.
Gottesman et al., 2012 Observationeel onderzoek	2517 patiënten met diabetes van 103 instellingen. 301 deelnemers ook vervolgvragenlijst laten beantwoorden.	Onderzoek naar gebruik van KlikStar® insulinepen op 'technische problemen', product technisch falen' en adverse events.	3,1% van de deelnemers meldt problemen bij bediening, veelal door bedieningsfout. Enkele melding van technisch falen. Geen adverse events. Gebruik van de insulinepen is makkelijk aan te leren.	De KlikStar® is een betrouwbare en veilige insulinepen met grote acceptatie en tevredenheid onder gebruikers.
Asakura, 2011 Vergelijkend onderzoek	nvt	Technische test van 5 navulbare insulinepenen, random geselecteerd van verschillende fabrikanten. Vergelijking van gemak ten opzichte van insulinespuitjes.	NovoPen® 4 presteert het best op ' hoorbaar klikken bij instellen en toedienen van insuline'. NovoPen® 4 en KlikStar® presteren het best op gemak van cartridge plaatsen en dosering toedienen.	De 5 geteste insulinepenen voorzien in gebruikersgemak, vooral voor ouderen, visueel- en handbepaalde gebruikers.
Sommavilla & Pietrana, 2011 Vergelijkend cross over onderzoek, gerandomiseerd	82 patiënten, gebruikers van Novopen® 3 en 34 'insuline naïeve' patiënten.	Onderzoek naar voorkeur voor gebruik van de Novopen® 3 versus NovoPen® 4	Novopen® 3 gebruikers hadden minder dan 2 minuten nodig om de Novopen® 4 uitgelegd te krijgen. Insuline-naïeve deelnemers leerden de Novopen® 4 iets sneller dan Novopen® 3 maar niet significant.	Voorkeur voor Novopen® 4: makkelijk te leren en eenvoudig in gebruik.

Hancu et al., 2011 Multicentre, observationele, prospectieve registratie.	6542 patiënten met diabetes die net gestart waren of geswitcht naar ander insulinemerk of 'insuline naïef'.	Onderzoek naar tevredenheid met SoloSTAR® voor gevulde insulinepen. Deelnemersgebruikten 6-8 weken SoloSTAR® en waardeerden deze, indien relevant ten opzichte van vorige insulinepen.	95-98% van gebruikers waardeerden insulinepen als excellent/goed qua gebruikersgemak, makkelijk te leren, makkelijk te doseren en aflezen van de dosis. 85-88% waardeerde de SoloSTAR® hoger dan eerdere insulinepen.	Bijna alle deelnemers (98%) zijn van plan SoloSTAR® te blijven gebruiken.
Garg et al., 2011 Gerandomiseerde multicenter, open-label, crossover studie	242 insulinegebruikende patiënten die voor het eerst met insulinepen gingen injecteren.	Studie naar efficacy, veiligheids-profiel en patiënt voorkeur van de nieuwe gevulde FlexTouch® tov de originele FlexPen®. 12 weken gebruik. Vragenlijsten.	Gelijkblijvende glykemische controle met beide insulinepen. Deelnemers rapporteerden voorkeur voor FlexTouch® vanwege gemak in gebruik, gemak van injecteren en gemak van indrukken van de doseerknop.	De FlexTouch® scoort significant beter en heeft overal de voorkeur.
Friedrichs et al., 2015 Observationele (pilot)studie	20 ervaren insulinepen gebruikers deden mee aan test; 16 ervaren insulinepen-gebruikers participeerden in pilot.	Onderzoek naar veiligheid en gemak bij dosis opdraaien met 4 insuline-pennen. Door deelnemers dosis 20x ingesteld; lab test naar doseersnelheid en pilot naar voorkeur.	SoloSTAR® scoorde het hoogst bij opdraaien naar 8IE en terugdraaien naar 6IE.	Er lijkt een gebied te zijn waarbinnen opdraaien van insuline met de insulinepen minder comfortabel wordt.
Abdel-Tawab et al., 2015 Vergelijkend onderzoek in testruimte	nvt	Vergelijking van 2 wegwerp-insuline-pennen: Flex Touch® en SoloSTAR® op prestatie conform ISO normering. 60 pennen van elk merk werden getest.	Alle pennen leverden dosis binnen ISO grenzen. Het verschil tussen de gemiddelde gemeten dosering en de bedoelde dosering was kleiner bij de SoloSTAR® dan bij de Flex Touch®.	Beide insulinepennen voldoen aan de accuraatheids-eisen van huidige ISO norm op de drie geteste doseringen.
Krzywon et al., 2012	nvt	Vergelijking van 15 ongebruikte	Test laat consistente en	Geen klinisch relevante verschillen

Vergelijkend onderzoek in testruimte		insulinepennen (SoloSTAR®, FlexPen®, Next Generation FlexPen® and KwikPen®) door random toedienen van verschillende doseringen.	accurate afgifte van de dosis zien, binnen ISO norm voor alle pennen.	tussen de diverse insulinepennen.
Yeager et al., 2013 Commentaar. Expert opinion.	nvt	Artikel waarin twee insulinepennen met elkaar worden vergeleken.	Nader onderzoek nodig om klinische relevantie van de verschillen te bepalen.	Kritische beschouwing van voorgaande onderzoeken.
Siegmund, 2011 Commentaar. Expert opinion.	nvt	Reactie op eerder onderzoek naar gebruik insulinepennen.	Pleidooi voor objectief, bij voorkeur gerandomiseerde klinische trials naar gebruiksgemak en tevredenheid van diverse insulinepennen.	Objectiviteit moet nagestreefd door ondersteuning van onderzoeken door meerdere fabrikanten.
Hyllested-Winge et al., 2016 Expert opinion	nvt	Eigenschappen en voordelen van nieuwe insulinepen: NovoPen Echo®	NovoPen Echo® kan gedoseerd in halve eenheden en heeft een geheugenfunctie die de laatst toegediende dosering laat zien.	nvt
Klonoff et al., 2015 Vergelijkend onderzoek in testruimte	nvt	Toedienen van insuline in de daarvoor bedoelde insulinepen en in twee pennen van andere merken. Elke pen 60x gebruikt met 3 verschillende doseringen.	Accuraatheid en snelheid van toedienen van alle pennen binnen ISO norm.	SoloSTAR® presteert het best bij herhaling en vraagt minder kracht.
Wong et al., 2013 Gerandomiseerde, crossover vergelijking	65 ouders/verzorgers van kinderen van 2-3 jaar.	Open label studie in 2 periodes naar gebruiksgemak van 2 insulinepennen: HumaPenLuxura® en NovoPenJunior®	HumaPenLuxura® geniet voorkeur, onduidelijk waarom.	Insulinepen met halve eenheden is mogelijk nuttig voor kinderen.
Abul-Ainine&Abul-Ainine, 2012 Expert opinion	nvt	Insuline bij peuters en kleuters moet in decimalen	Pleidooi voor insulinepennen in decimalen.	Veiligheid en effectieve behandeling voor

		nauwkeurig te doseren zijn.		kinderen moet gewaarborgd.
Adolfsson et al., 2012 Observationele, multicenter studie	358 kinderen, 12-18 weken NovoPen Echo® gebruik.	Onderzoek naar veiligheid van insulinepen met halve eenheden en geheugenfunctie.	3 adverse events, gerelateerd aan technologie. Deelnemers vonden het (vrij) eenvoudig om geheugenfunctie te gebruiken.	Meer kinderen gingen met nieuwe insulinepen zelf injecteren. Uitleg snel en gemakkelijk. Minder injecties gemist en meer vertrouwen in juiste dosering.
Klausmann et al., 2013 Crossover, multicenter studie	300 patiënten met injecteerervaring en 150 diabeteszorgverleners.	Onderzoek naar gemak in gebruik van NovoPen5® HumaPenLuxura®	Novopen® verdient voorkeur.	Geheugenfunctie van een insulinepen kan therapietrouw bevorderen.
Xue& Mikkelsen, 2013 Expert opinion, eigen test	nvt	Nauwkeurigheid van dosering gemeten door drie verschillende doseringen te injecteren in verschillende omstandigheden.	Novopen® blijft goed presteren.	nvt
Guo et al., 2012 Crossover, multicenter evaluatie onderzoek	? drie landen	Test van vier insulinepennen, twee met (Novopen 5® en HumaPen® Memoir en twee zonder (HumaPenLuxura® en KlikSTAR®) geheugenfunctie.	Novopen 5® kreeg voorkeur van meer dan de helft van de deelnemers op oa design.	Geheugenfunctie wordt als nuttig ervaren.
Danne et al., 2012 Gerandomiseerd, open label multicenter studie	257 slecht gereguleerde patiënten	Onderzoek naar nut van geheugenfunctie in compliance. Vergelijking twee pennen: HumaPenMemoir® en HumaPenLuxura®	Geen verschil in HbA1c en optreden hypo's. Geen betere compliance.	Geheugenfunctie mogelijk nuttiger voor andere doelgroepen, bijvoorbeeld kinderen en mensen met verminderde geheugenfunctie.
Pfützner et al., 2014 Gerandomiseerd, open label crossover multicenter studie	64 patiënten en 64 zorgverleners.	Toediening van insuline met twee verschillende pennen in drie doseringen. Onderzoek naar	Grote tevredenheid over de niet naar buiten draaiende doseerknop.	Niet naar buiten draaiende doseerknop verdient voorkeur, vooral bij mensen met

			gemak van de niet naar buiten draaiende doseerknop.	verminderde handfunctie.
Pafili&Papanas, 2014 Overzichtsartikel en expert opinion.	nvt	Overzicht van publicaties materialen om insuline te injecteren, toegespitst op gebruik van FlexTouch®.	Technische eigenschappen van FlexTouch® kunnen voordelen bieden wat betreft compliance	Minder kracht nodig bij injecteren met insulinepen waarbij doseerknop niet naar buiten komt. Injecteren is onzichtbaarder en makkelijker qua handfunctie.
Bailey&Campos, 2012 Overzichtsartikel en expert opinion	nvt	Overzicht van onderzoeksdata van de FlexTouch®	Minder kracht nodig dan bij andere voorgevulde pennen; 'end of dose click', groot dosis display, kleur-gecodeerde pennen om verschillende soorten insuline te onderscheiden en een ergonomisch design	Gemakkelijk in gebruiken gemakkelijk uit te leggen.
Nadeau et al., 2012 Overzichtsartikel van 2 gerandomiseerde crossover studies	Totaal 138 patiënten en 142 zorgverleners.	FlexTouch® werd vergeleken met KwikPen® en SoloSTAR® op gebruiksgemak.	Voorkeur voor FlexTouch®, vooral bij toedienen van hoge dosis.	Injecteren met een insulinepen waarbij de doseerknop niet naar buiten komt wordt als prettig ervaren.
Shah et al., 2016 casestudie	nvt	Per abuis geen insuline toegediend door fout gebruik van de insulinepen		Belang van educatie
Engwerda et al., 2013 Gerandomiseerde, dubbel-blind, dubbel dummy crossover studie	12 patiënten	Clamp studie naar farmacokinetisch werkingsprofiel van maaltijdinsuline bij naaldvrij injecteren (jet-injector)	Insuline toediening met jet-injector werkte sneller en gaf minder hoge bloedglucosewaarden en in eerste uur. In de 5 uur daarna geen verschil meer zichtbaar.	Snellere insulineabsorptie van insuline na toediening met jet-injector, daardoor bescheiden winst op postprandiale bloedglucose
Engwerda et al., 2011 Gerandomiseerd, dubbel blind en dubbel-dummy crossover onderzoek	18 gezonde vrijwilligers	Clamp onderzoek: vergelijking van farmacologisch profiel van toediening van maaltijdinsuline met jet injector en met insulinepen.	Tijd tot maximale glucosetoediening was bij jet-injector significant korter, met een verschil ruim 50 minuten. Een snellere en	Toediening van maaltijdinsuline met jet-injector geeft insuline absorptie die meer overeen komt met werking van endogene insuline. Kan bijdragen aan

			hogere insulinepiek met jet-injector.	betere postprandiale - en snellere correctie van hoge bloedglucose-waarden.
Rima et al., 2016 Overzichtsartikel, expert opinion	nvt	Beschrijving van diverse manieren van insuline toedienen.	Nieuwe 'smart'pennen met ingebouwde calculator, geheugenfunctie, en automatische transmissie naar mobiel dagboekje.	Potentieel nuttige ontwikkelingen op het gebied van insulinepennen.
Hansen et al., 2011 Open-label, gerandomiseerde crossover test.	120 patiënten met verminderde handfunctie	Onderzoek naar het gemak van het bevestigen van de NovoTwist® pennaald, het injecteren van insuline en verwijderen van de pennaald. Stratificatie op basis van last van verminderde handfunctie	De NovoTwist® pennaald met nieuwe wijze van bevestigen op insulinepen kreeg voorkeur boven schroefdraadmechanisme van andere pennaalden.	Gemak van bevestigen van de pennaald kan positief bijdragen aan diabetesbehandeling.
Hofman et al., 2011 Open-label, gerandomiseerde crossover gebruikers test.	15 kinderen met diabetes.	Onderzoek onder kinderen en hun ouders/verzorgend en naar het gemak van het bevestigen van de NovoTwist® pennaald, het injecteren van insuline en verwijderen van de pennaald.	De NovoTwist® pennaald met nieuwe wijze van bevestigen op insulinepen kreeg voorkeur boven schroefdraadmechanisme van andere pennaalden.	Gemak van bevestigen van de pennaald kan positief bijdragen aan diabetesbehandeling
Aye, 2011 Expert opinion		Onderschrijven van het nut van patiënt vriendelijke ontwikkelingen zoals de NovoTwist® pennaald.		Pleidooi voor technologische ontwikkelingen die injecteren vergemakkelijken, vooral voor kinderen.
Hirose et al., 2013 Gerandomiseerde cross-over, studie	12 gezonde mannen	Onderzoek naar farmacokinetische eigenschappen van insuline na toediening met 5, 6 of 8 mm pennaalden	De maximale concentratie en 'area under curve' van insuline was na toediening met alle pennaalden vergelijkbaar. Ook de tijd tot maximale	Het gebruik van 4 mm pennaalden lijkt niet te leiden tot een verandering in de farmacokinetiek van insuline, geïnjecteerd in het subcutane vetweefsel.

			insuline concentratie verschilde niet per pennaaldlengte.	
Berard et al., 2015 open label, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek	66 obese patiënten	Studie naar diabetesregulatie, veiligheid en tevredenheid onder obese diabetespatiënten bij gebruik van 5 en 8 mm pennaalden. Vragenlijsten bij start, halverwege en na 6 maanden gebruik van pennaalden.	Voorkeur voor 5 mm pennaalden boven 8 mm bij dosis van ca 50IE insuline. Geen verschil op HbA1c.	5 mm pennaalden waren prettiger, gemakkelijker in gebruik en scoorden net zo goed op diabetesregulatie als langere, 8 mm pennaalden.
Wittmann et al., 2010 Laboratorium onderzoek	nvt	Onderzoek naar de veiligheid van insulinetoediening met korte (< 5 mm) pennaalden wat betreft lekkage uit de huid na injectie. Radio- actief gelabelde insuline is met verschillende naaldlengtes geïnjecteed in lap varkensvlees.	De hoeveelheid gelekte insuline was minder dan 1% van de totale dosis. Hoe hoger de dosis, hoe meer lekkage. Bij een dosis van 5 IE gaf korte pennaald minder lekkage, bij grotere doses juist meer lekkage met korte pennaald.	Naaldlengte (tussen 12 en 4.5 mm) heeft geen betekenisvolle invloed op de hoeveelheid lekkage van de toegediende insuline. Een grotere dosis geeft mogelijk meer lekkage bij kortere pennaalden.
O'Neal et al., 2015 Expert opinion, case studie	nvt	Vaststelling van belang van correct injecteren en adequate pennaaldlengte door overzicht van publicaties. Echter: lange pennaalden (12,7 mm) kunnen incidenteel wenselijk zijn.	Beschrijving van een casus van een obese vrouw met diabetes en reumatische artritis bij wie een langere pennaald (12,7 mm) de beste resultaten gaf (minder lekkage en betere regulatie)	Pleidooi voor individuele benadering.
Præstmark et al., 2016 Post hoc analyse van klinische data en varkensstudie	nvt	Onderzoek naar mate van lekkage van insuline geassocieerd met het toegediende volume, snelheid van injecteren en snelheid van verwijderen van de pennaald na injectie.	Lekkage van insuline was positief gerelateerd aan toegediende volume. Injecties in de buik gaven minder lekkage dan injecties in de dij. 32G pennaalden gaven minder lekkage dan 31G	Lekkage van insuline wordt geminaliseerd bij gebruik van dunne pennaalden, loodrecht injecteren in de buik met een maximum van 800 µL per injectie en door minimaal 3 seconden te wachten voor de

			<p>pennaalden, net als speciale slijping van pennaald punt. Loodrecht injecteren gaf minder lekkage dan onder een hoek. Minimaal 3 seconde wachten met terugtrekken van de pennaald na injectie gaf eveneens minder lekkage.</p>	<p>pennaald terug te trekken uit de huid na het toedienen van insuline.</p>
<p>Præstmark et al., 2014 Observatief onderzoek bij varkens</p>	nvt	<p>3 verschillende pennaalden (28G, 30G en 32G) gebruikt bij injecties in varkens. Neiging tot bloeden onderzocht door tot 20 minuten na terugtrekken van de pennaald de hoeveelheid bloed en histologie te meten.</p>	<p>Bij 28G pennaalden meer bloedingen. Geen significant verschil in histologie.</p>	<p>28G pennaalden geven mogelijk meer neiging tot bloeden.</p>
<p>Valentini et al., 2015 randomisatie, stratificatie per centrum en max dosis per injectie</p>	77 insuline gebruikende patiënten	<p>Onderzoek naar metabole controle, veiligheid en acceptatie van nieuwe PIC 33G pennaald ten opzichte van 32G pennaald. Twee drieweekse behandelperiodes.</p>	<p>Geen verschil gevonden op glykemische regulatie. Ook niet op glykemische variabiliteit, totale hoeveelheid benodigde insuline, lekkage en pijn.</p>	<p>Het gebruik van dunnere (33G) pennaalden heeft geen nadelige gevolgen voor de glykemische regulatie.</p>
<p>Blanco et al., 2013 Multicenter vragenlijst-onderzoek</p>	430 poliklinisch behandelde patiënten	<p>Onderzoek naar de frequentie van voorkomen van lipohypertrofie en de relatie tussen roteren van injectieplaats, hergebruik van pennaalden, glucose variabiliteit en het gebruik van insuline. Vragenlijst met brede range van vragen over de injectietechniek</p>	<p>Bijna 65% van de deelnemers rapporteerde lipohypertrofie. Sterke relatie zichtbaar tussen aanwezigheid van lipohypertrofie en niet roteren van injectieplaatsen. Ruim 39% van patiënten met lipohypertrofie had onverklaarbare hypoglykemieën en ruim 49% had</p>	<p>Correct roteren van injectieplaatsen lijkt een bepalende factor ter preventie van lipohypertrofie. Preventie van lipohypertrofie wordt geassocieerd met minder glucose variabiliteit, minder hypoglykemieën, minder insulinegebruik en lagere kosten.</p>

		van de deelnemers. Na verzamelen van antwoorden inspectie van lipohypertrofie door diabetesverpleegkundigen.	onverklaarbare variabele bloedglucosewaarde en ten opzichte van 6 en 6,5% van de deelnemers zonder lipohypertrofie. Lipohypertrofie was ook geassocieerd met hergebruik van pennaalden, vooral na > 5x hergebruik. Het meer-gebruik van insuline bij deelnemers met lipohypertrofie was 15 IE per dag, wat leidt tot een extra uitgavepost van > 122 miljoen euro per jaar in Spanje.	
Ji& Lou, 2014 Cross-sectional vragenlijst	380 patiënten van 20 zorginstellingen	Vragenlijst-onderzoek met als doel inzicht krijgen in huidige stand van zaken wat betreft gehanteerde insuline injectietechniek	Ruim 35% van de deelnemers rapporteerde lipohypertrofie, bijna 59% zag bloed en blauwe plekken na injectie. Significante relatie tussen frequentie van dagelijks injecteren en aanwezigheid van lipohypertrofie, tussen de wijze waarop de pennaald uit de huid werd teruggetrokken en lipohypertrofie en tussen bloeden en blauwe plekken van de injectieplaats en het HbA1c.	De injectievaardigheden van patiënten was slecht en de incidentie van lipohypertrofie en bloeden hoog. Bloeden en blauwe plekken op de injectieplaats kan geassocieerd zijn met suboptimale absorptie van de insuline. Betere educatie, eenmalig gebruik van pennaalden en correcte rotatie van injectieplaatsen zijn noodzakelijk.
Coninck, De et al., 2010 Multicenter vragenlijst-onderzoek	4352 insuline injecterende patiënten van 171 centra in 16 landen	Vragenlijst-onderzoek naar actuele injectietechnieken.	7% gebruikt pennaald van ≥ 10 mm; bijna 50% gebruikt 8 mm pennaald, ca 38% 5 of 6 mm pennaald. 7% weet pennaaldlengte niet. Ruim 20% injecteert de hele dag en soms meerdere	De resultaten van de vragenlijstanalyse laten enige verbetering zien ten opzichte van eerdere vragenlijst-onderzoeken maar veel minder dan verwacht.

			<p>dagen op dezelfde plek. Rond de 50% heeft of had lipohypertrofie. Lipohypertrofie in de buik wordt gezien bij deelnemers die weinig roteren. Bijna 30% injecteert (vaak of wel eens) in lipohypertrofisch weefsel. Van de 65% van de patiënten die troebele insuline gebruikt, mengt 35% het niet voor gebruik.</p>	
<p>Munster, Van et al., 2014 Cross-sectioneel onderzoek</p>	<p>231 kinderen</p>	<p>Vragenlijst-onderzoek naar de dermatologische complicaties bij de injectieplaatsen van insuline onder kinderen met diabetes.</p>	<p>Bijna 35% van de deelnemers had lipohypertrofie, ruim 8% lipoatrofie en bijna 25% roodheid van de huid. Lipohypertrofie en –atrofie waren beide geassocieerd met meerdere keren per dag injecteren en weinig roteren. Er was geen invloed van het soort insuline op het ontstaan van lipoatrofie. Lipoatrofie was positief geassocieerd met HbA1c.</p>	<p>Dermatologische complicaties zijn een veelvoorkomend probleem onder kinderen met diabetes. Deze complicaties kunnen pijnlijk en ontsierend zijn en de glykemische regulatie beïnvloeden.</p>
<p>Misnikova et al., 2011 Geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek</p>	<p>45 patiënten</p>	<p>Deelnemers werden verdeeld in drie groepen, groep 1 gebruikte pennaald eenmalig; groep 2 4 dagen achtereen (12 injecties) en groep 3 7 dagen (21 injecties). Observatie gedurende 7 dagen. Gemeten werd:</p>	<p>In groep 1 werd bij ruim 26% van de pennaalden besmetting gevonden; in groep 3 bij 33% van de pennaalden. Groep 2 gaf significant meer pijn aan op studiedag 4, de intensiteit van de pijn was bij groep 3 significant groter dan bij groep 1 op</p>	<p>Hergebruik van pennaalden geeft een groter risico op besmetting van het materiaal en geeft meer pijn bij het injecteren.</p>

		microbiologische flora aan pennaalden, intensiteit van pijn bij injecties en aanwezigheid van huidschade.	dag 7. Huidschade werd gevonden in groep 2 en 3 op dag 4 en 7.	
Fukuda&Muriwaki, 2016 Beslissings-analyse model	Hypothetisch cohort van zorgverleners	Er is een model ontwikkeld waarin kosten en baten van het gebruik van (alle) veiligheidsnaalden is verwerkt, afgezet tegen gebruik van conventionele naalden in ziekenhuizen.	Het gebruik van veiligheidsnaalden is niet kosteneffectief voor ziekenhuizen.	Bescherming van zorgverleners tegen prikaccidenten is noodzakelijk, al is het niet kosteneffectief.
Costigliola et al., 2012 Vragenlijst-onderzoek	634 verpleegkundigen in 13 ziekenhuizen	Doel was inzicht te krijgen in frequentie en risico's van prikaccidenten in Europese ziekenhuizen.	Verpleegkundigen zijn slecht op de hoogte van ziekenhuisregels omtrent veilig injecteren. Verpleegkundigen deden dop op naald, verwijderden pennaalden na gebruik met blote handen en legden onbeschermd naaldjes na gebruik 'even weg'. Een derde had wel eens een prikaccident gehad.	Mogelijk risico op prikaccidenten. Maatregelen noodzakelijk.
Lucidi et al., 2015 Gerandomiseerd crossover design	11 patiënten	Metten van farmacokinetiek en -dynamiek van Insuline NPH met en zonder mengen voorafgaand aan injectie.	Niet mengen van insuline vergroot de variabiliteit van bloedglucosewaarden.	Aantoonbaar belang van mengen van troebele insuline
Mitchell et al., 2012 Cross-sectionele studie	67 insuline-injecterende patiënten	Aan de hand van mondelinge vragenlijsten injectietechniek geëvalueerd en gebruik / opslag van insuline(pen)	Meest genegeerde advies was uitvoeren van een functietest voorafgaand aan injectie; tijd van de pennaald in het weefsel; bewaren	Belang van initiële en her-educatie over correct toedienen en bewaren van insuline..

			van in gebruik zijnde insulinepen.	
Heise et al., 2014 1-visite, dubbelblinde gerandomiseerde studie	82 insuline – of GLP1 injecterende patiënten.	Doel was om pijn bij injectie te meten. Deelnemers kregen elk 17 injecties met saline toegediend, 12 in de buik, 5 in het bovenbeen in verschillende snelheden en met verschillende volumes. Daarnaast tweemaal pennaald in de huid zonder te injecteren.	Injectiesnelheid had geen invloed op pijnbeleving. Groter volume insuline (1600 versus 400 µl / 1200 versus 400 µl en 1200 versus 800 µl) gaf significant meer pijn. Ook meer pijn bij injectie in dijbeen dan in de buik.	Injectiesnelheid heeft geen effect op pijnbeleving maar injectievolume wel. Belangrijke issues voor de educatie door diabetes-behandelaars en mogelijk ontwikkelen van bijvoorbeeld nieuwe injectie materialen
Holstein et al., 2012 Overzichtsartikel met literatuur en case-reports.	nvt	Theorie over pathogenese van lipoatrofie en klinische eigenschappen ervan. Publicaties over lipoatrofie in kaart gebracht. Specifiek gekeken naar aanwezigheid van lipoatrofie bij gebruik van analoge insuline.	Tot nu toe 12 cases met lipoatrofie en gebruik van insuline analogen gerapporteerd. Exclusief bij diabetes type 1 gevonden, met overlap met andere auto-immuunziekten. Lipoatrofie trad op na kort (4 weken) en langdurig (2 jaar) analoge insuline gebruik. Nergens spontaan herstel te zien.	Lipoatrofie lijkt vooral geassocieerd met veelvuldig gebruik van dezelfde pennaald en te weinig roteren van injectieplaatsen. Spontaan herstel treedt zelden op. Casuïstiek vooral bij type 1 diabetes, soms met andere auto-immuunziekten.
Joubert et al., 2015 Laboratorium evaluatie	nvt	Onderzoek naar effect van snel terugtrekken van de pennaald bij diverse insulinepennen, diverse soorten insuline en bij uiteenlopende doseringen.	Iets meer lekkage bij injecteren met voorgevulde insulinepennen dan bij navulbare insulinepennen.	Potentiele onderdosering van insuline varieert tussen voorgevulde en navulbare insulinepennen maar kan oplopen tot eenvijfde van de totaal te injecteren dosis. Zorgverleners moeten zich bewust zijn van te snel terugtrekken van de pennaald. Educatie is van belang.

Bijlage 4: Referenties

- Abdel-Tawab, M., M. Schmitz, S. Kamlot, and M. Schubert-Zsilavec. "Dosing Accuracy of Two Disposable Insulin Pens According to New Iso 11608-1: 2012 Requirements." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 10, no. 1 (Jul 17 2015): 157-61.
- Abul-Ainine, S. A., and A. A. Abul-Ainine. "Toddlers' Choice: Yo-Yoing Diabetes Control or Deci-Unit Insulin Dosing?" [In Eng]. *World J Diabetes* 3, no. 2 (Feb 15 2012): 35-7.
- Adolfsson, P., R. Veijola, C. Huot, H. D. Hansen, J. B. Lademann, and M. Phillip. "Safety and Patient Perception of an Insulin Pen with Simple Memory Function for Children and Adolescents with Type 1 Diabetes--the Remind Study." [In Eng]. *Curr Med Res Opin* 28, no. 9 (Sep 2012): 1455-63.
- Asakura, T. "Comparison of Clinically Relevant Technical Attributes of Five Insulin Injection Pens." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 5 (Sep 01 2011): 1203-9.
- Aye, T. "Analysis of the Novotwist Pen Needle in Comparison with Conventional Screw-Thread Needles." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 6 (Nov 01 2011): 1488-9.
- Bailey, T., and C. Campos. "Flextouch(R) for the Delivery of Insulin: Technical Attributes and Perception among Patients and Healthcare Professionals." [In Eng]. *Expert Rev Med Devices* 9, no. 3 (May 2012): 209-17.
- Berard, L., B. Cameron, and V. Woo. "Pen Needle Preference in a Population of Canadians with Diabetes: Results from a Recent Patient Survey." [In Eng]. *Can J Diabetes* 39, no. 3 (Jun 2015): 206-9.
- Blanco, M., M. T. Hernandez, K. W. Strauss, and M. Amaya. "Prevalence and Risk Factors of Lipohypertrophy in Insulin-Injecting Patients with Diabetes." [In eng]. *Diabetes Metab* 39, no. 5 (Oct 2013): 445-53.
- CFKR. "Injektion Af Insulin Til Voksne Med Diabetes "
http://www.cfkr.dk/media/347166/insulin_h_ring.pdf.
- Costigliola, V., A. Frid, C. Letondeur, and K. Strauss. "Needlestick Injuries in European Nurses in Diabetes." [In Eng]. *Diabetes Metab* 38 Suppl 1 (Jan 2012): S9-14.
- Danne, T., T. Forst, J. Deinhard, L. Rose, E. Moennig, and A. Haupt. "No Effect of Insulin Pen with Memory Function on Glycemic Control in a Patient Cohort with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Label Study." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 6, no. 6 (Nov 01 2012): 1392-7.
- DDG. "Therapie Des Typ-1-Diabetes." <https://www.dzd-ev.de/diabetes-die-krankheit/therapie-des-typ-1-diabetes/index.html>.
- De Coninck, C., A. Frid, R. Gaspar, D. Hicks, L. Hirsch, G. Kreugel, J. Liersch, et al. "Results and Analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey." [In eng]. *J Diabetes* 2, no. 3 (Sep 2010): 168-79.
- EADV. "Medische Richtlijnen." EADV de beroepsorganisatie voor diabeteszorgverleners,

<http://www.eadv.nl/page/parkeer/Kennisbank/Richtlijnen?mod%5B229%5D%5Bpage%5D=83>.

- . "Richtlijn Het Toedienen Van Insuline Met De Insulinepen."
<http://www.eadv.nl/page/Kennisbank/Richtlijnen-open/Insulinepenen-open?mod%5B1530%5D%5Bi%5D=198>.
- EBRO. "Ebro Handleiding." <https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Documents/ebro-handleiding hoofdstuk 5 paragraaf 3.pdf>.
- Engwerda, E. E., E. J. Abbink, C. J. Tack, and B. E. de Galan. "Improved Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rapid-Acting Insulin Using Needle-Free Jet Injection Technology." [In Eng]. *Diabetes Care* 34, no. 8 (Aug 2011): 1804-8.
- Engwerda, E. E., C. J. Tack, and B. E. de Galan. "Needle-Free Jet Injection of Rapid-Acting Insulin Improves Early Postprandial Glucose Control in Patients with Diabetes." [In Eng]. *Diabetes Care* 36, no. 11 (Nov 2013): 3436-41.
- FITTER. <http://www.fitter4diabetes.com/>.
- Frid, A. H., G. Kreugel, G. Grassi, S. Halimi, D. Hicks, L. J. Hirsch, M. J. Smith, *et al.* "New Insulin Delivery Recommendations." [In Eng]. *Mayo Clin Proc* 91, no. 9 (Sep 2016): 1231-55.
- Friedrichs, A., M. Schmitz, S. Kamlot, and S. Adler. "Dialing Torque Preferences of People with Diabetes When Using Insulin Pens: A Pilot Study." [In Eng]. *Diabetes Ther* 6, no. 1 (Mar 2015): 85-93.
- Fukuda, H., and K. Moriwaki. "Cost-Effectiveness Analysis of Safety-Engineered Devices." [In Eng]. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, no. 9 (Sep 2016): 1012-21.
- Garg, S., T. Bailey, T. DeLuzio, and D. Pollom. "Preference for a New Prefilled Insulin Pen Compared with the Original Pen." [In Eng]. *Curr Med Res Opin* 27, no. 12 (Dec 2011): 2323-33.
- Gentile, S1, Grassi G2., Armentano V3., Botta A4., Cucco L5., Riu SD6., Rosa ND7., *et al.* "Amd-Osdi Consensus on Injection Techniques for People with Diabetes Mellitus." *Medical Clinical Reviews* 2, no. 3 (Sep 26 2016).
- Gottesman, I., P. Perron, L. Berard, J. Stewart, N. Basso, K. Mettimano, and T. Elliott. "Evaluation of a New Reusable Insulin Pen (Clikstar) in Canadian Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Glargine." [In Eng]. *Diabetes Technol Ther* 14, no. 10 (Oct 2012): 926-35.
- GRADE. <http://www.gradeworkinggroup.org>.
- Guo, X., B. Somavilla, G. Vanterpool, M. Qvist, M. Bethien, and S. K. Lilleore. "Evaluation of a New Durable Insulin Pen with Memory Function among People with Diabetes and Healthcare Professionals." [In Eng]. *Expert Opin Drug Deliv* 9, no. 4 (Apr 2012): 355-6.
- Hakre, S., D. R. Upshaw-Combs, E. E. Sanders-Buell, S. L. Scoville, J. D. Kuper, L. L. Jagodzinski, A. N. Bradfield, *et al.* "An Investigation of Bloodborne Pathogen Transmission Due to Multipatient Sharing of Insulin Pens." [In eng]. *Mil Med* 177, no. 8 (Aug 2012): 930-8.
- Hancu, N., L. Czupryniak, E. Genestin, and H. Sourij. "A Pan-European and Canadian Prospective Survey to Evaluate Patient Satisfaction with the Solostar Insulin Injection Device in Type 1 and Type 2 Diabetes." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 5 (Sep 01 2011): 1224-34.

- Hansen, B., S. K. Lilleore, and G. Ter-Borch. "Needle with a Novel Attachment Versus Conventional Screw-Thread Needles: A Preference and Usability Test among Adults with Diabetes and Impaired Manual Dexterity." [In Eng]. *Diabetes Technol Ther* 13, no. 5 (May 2011): 579-85.
- Heise, T., L. Nosek, S. Dellweg, E. Zijlstra, K. A. Praestmark, J. Kildegaard, G. Nielsen, and T. Sparre. "Impact of Injection Speed and Volume on Perceived Pain During Subcutaneous Injections into the Abdomen and Thigh: A Single-Centre, Randomized Controlled Trial." [In eng]. *Diabetes Obes Metab* 16, no. 10 (Oct 2014): 971-6.
- Hirose, T., T. Ogihara, S. Tozaka, S. Kanderian, and H. Watada. "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." [In eng]. *J Diabetes Investig* 4, no. 3 (May 06 2013): 287-96.
- Hofman, P., S. K. Lilleore, and G. Ter-Borch. "Needle with a Novel Attachment Versus Conventional Screw-Thread Needles: A Preference and Ease-of-Use Test among Children and Adolescents with Diabetes." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 6 (Nov 01 2011): 1480-7.
- Holstein, A., H. Stege, and P. Kovacs. "Lipoatrophy Associated with the Use of Insulin Analogues: A New Case Associated with the Use of Insulin Glargine and Review of the Literature." [In eng]. *Expert Opin Drug Saf* 9, no. 2 (Mar 2010): 225-31.
- Hyllested-Winge, J., T. Sparre, and L. K. Pedersen. "Novopen Echo((R)) Insulin Delivery Device." [In Eng]. *Med Devices (Auckl)* 9 (2016): 11-8.
- Ji, J., and Q. Lou. "Insulin Pen Injection Technique Survey in Patients with Type 2 Diabetes in Mainland China in 2010." [In eng]. *Curr Med Res Opin* 30, no. 6 (Jun 2014): 1087-93.
- Joubert, M., A. Haddouche, J. Morera, A. Rod, and Y. Reznik. "Potential Insulin Underdelivery from Prefilled and Reusable Insulin Pens in Cases of Premature Needle Withdrawal: A Laboratory Evaluation." [In eng]. *Diabetes Technol Ther* 17, no. 10 (Oct 2015): 712-6.
- Klausmann, G., I. Hramiak, M. Qvist, K. H. Mikkelsen, and X. Guo. "Evaluation of Preference for a Novel Durable Insulin Pen with Memory Function among Patients with Diabetes and Health Care Professionals." [In Eng]. *Patient Prefer Adherence* 7 (2013): 285-92.
- Klonoff, D., I. Nayberg, I. Rabbone, C. Domenger, U. Stauder, H. Oualali, and T. Danne. "Functional Evaluation of the Reusable Juniorstar(R) Half-Unit Insulin Pen." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 9, no. 3 (May 2015): 625-31.
- Krzywon, M., T. van der Burg, U. Fuhr, M. Schubert-Zsilavec, and M. Abdel-Tawab. "Study on the Dosing Accuracy of Commonly Used Disposable Insulin Pens." [In Eng]. *Diabetes Technol Ther* 14, no. 9 (Sep 2012): 804-9.
- Lucidi, P., F. Porcellati, A. Marinelli Andreoli, I. Carriero, P. Candeloro, P. Cioli, G. B. Bolli, and C. G. Fanelli. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nph Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension before Subcutaneous Injection." [In eng]. *Diabetes Care* 38, no. 12 (Dec 2015): 2204-10.
- Misnikova, IV., AV. Dreval, VA. Gubkina, and EV. Rusanova. "The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus." 1 (2011): 1-5.

- Mitchell, V. D., K. Porter, and S. J. Beatty. "Administration Technique and Storage of Disposable Insulin Pens Reported by Patients with Diabetes." [In Eng]. *Diabetes Educ* 38, no. 5 (Sep-Oct 2012): 651-8.
- Munster, Hilde E. van, Cathelijne P. M. van de Sande, Paul G. Voorhoeve, and Janiëlle A. E. M. van Alfen-van der Velden. "Dermatological Complications of Insulin Therapy in Children with Type 1 Diabetes." *European Diabetes Nursing* 11, no. 3 (2014): 79-84.
- Nadeau, D. A., C. Campos, M. Niemeyer, and T. Bailey. "Healthcare Professional and Patient Assessment of a New Prefilled Insulin Pen Versus Two Widely Available Prefilled Insulin Pens for Ease of Use, Teaching and Learning." [In Eng]. *Curr Med Res Opin* 28, no. 1 (Jan 2012): 3-13.
- NICE. "Nice Clinical Guideline Ng17 Methods, Evidence and Recommendations." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence/full-guideline-435400241>.
- O'Neal, K. S., J. Johnson, and S. Swar. "Nontraditional Considerations with Insulin Needle Length Selection." [In Eng]. *Diabetes Spectr* 28, no. 4 (Nov 2015): 264-7.
- Pafili, K., and N. Papanas. "The Importance of Patient Compliance with Insulin Pens: How Can a New User-Friendly Pen Help?" [In Eng]. *Expert Opin Drug Deliv* 11, no. 5 (May 2014): 629-32.
- Pfutzner, A., T. Forst, M. Niemeyer, and T. Bailey. "Assessment for Ease of Use and Preference of a New Prefilled Insulin Pen (Flextouch Degludec U100/U200) Versus the Solostar Insulin Pen by Patients with Diabetes and Healthcare Professionals." [In Eng]. *Expert Opin Drug Deliv* 11, no. 9 (Sep 2014): 1381-9.
- Praestmark, K. A., C. B. Jensen, B. Stallknecht, N. B. Madsen, and J. Kildegaard. "Skin Blood Perfusion and Cellular Response to Insertion of Insulin Pen Needles with Different Diameters." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 8, no. 4 (Jul 2014): 752-9.
- Praestmark, K. A., B. Stallknecht, M. L. Jensen, T. Sparre, N. B. Madsen, and J. Kildegaard. "Injection Technique and Pen Needle Design Affect Leakage from Skin after Subcutaneous Injections." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 10, no. 4 (Jul 2016): 914-22.
- RIVM. <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie - node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk>.
- Shah, R. B., M. Patel, D. M. Maahs, and V. N. Shah. "Insulin Delivery Methods: Past, Present and Future." [In Eng]. *Int J Pharm Investig* 6, no. 1 (Jan-Mar 2016): 1-9.
- Siegmund, T. "Analysis of Patient Satisfaction with a Prefilled Insulin Injection Device in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 5 (Sep 01 2011): 1235-7.
- Sommavilla, B., and G. Pietranera. "A Randomized, Open-Label, Comparative Crossover Handling Trial between Two Durable Pens in Patients with Type 1 or 2 Diabetes Mellitus." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 5 (Sep 01 2011): 1212-21.
- Spollett, G., S. V. Edelman, P. Mehner, C. Walter, and A. Penfornis. "Improvement of Insulin Injection Technique: Examination of Current Issues and Recommendations." [In Eng]. *Diabetes Educ* 42, no. 4 (Aug 2016): 379-94.
- Valentini, M., M. Scardapane, F. Bondanini, A. Bossi, A. Colatrella, A. Girelli, A. Ciucci, et al. "Efficacy, Safety and Acceptability of the New Pen Needle 33g X

- 4 Mm. Ago 01 Study." [In Eng]. *Curr Med Res Opin* 31, no. 3 (Mar 2015): 487-92.
- Wittmann, A., J. Kover, N. Kralj, K. Gasthaus, H. Lerch, M. Rommel, S. Moses, and F. Hofmann. "Insulin Leakage Value in Relation to Pen Needle Length and Administered Dose after Subcutaneous Injection." [In Eng]. *Diabetes Technol Ther* 12, no. 8 (Aug 2010): 587-90.
- Wong, M., R. Abdulnabi, and H. Fu. "Ease of Use of Two Reusable, Half-Unit Increment Dosing Insulin Pens by Adult Caregivers of Children with Type 1 Diabetes: A Randomized, Crossover Comparison." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 7, no. 2 (Mar 01 2013): 582-3.
- Xue, L., and K. H. Mikkelsen. "Dose Accuracy of a Durable Insulin Pen with Memory Function, before and after Simulated Lifetime Use and under Stress Conditions." [In Eng]. *Expert Opin Drug Deliv* 10, no. 3 (Mar 2013): 301-6.
- Yeager, H. K., and D. A. Ignaut. "Analysis and Perspective of Dosing Accuracy and Insulin Flow Rate Characteristics of a New Disposable Insulin Pen, Flextouch, Compared with Solostar." [In Eng]. *J Diabetes Sci Technol* 7, no. 4 (Jul 01 2013): 1027-9.
- Zabaleta-Del-Olmo, E., B. Vlachou, L. Jodar-Fernandez, A. M. Urpi-Fernandez, I. Lumillo-Gutierrez, J. Agudo-Ugena, R. Morros-Pedros, and C. Violan. "Safety of the Reuse of Needles for Subcutaneous Insulin Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis." [In Eng]. *Int J Nurs Stud* 60 (Aug 2016): 121-32.

Eindnoten

1. RIVM. (2017). <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk>.
2. EADV. (2008). Richtlijn Het Toedienen Van Insuline Met De Insulinepen. [http://www.eadv.nl/page/Kennisbank/Richtlijnen-open/Insulinepenen-open?mod\[1530\]\[i\]=198](http://www.eadv.nl/page/Kennisbank/Richtlijnen-open/Insulinepenen-open?mod[1530][i]=198).
3. G. Spollett et al. (2016). Improvement of Insulin Injection Technique: Examination of Current Issues and Recommendations. *Diabetes Educ* 42, no. 4.
4. A. H. Frid et al. (2016). New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc* 91, no. 9.
5. S. Hakre et al. (2012). An Investigation of Bloodborne Pathogen Transmission Due to Multipatient Sharing of Insulin Pens. *Mil Med* 177, no. 8.
6. I. Gottesman et al. (2012). Evaluation of a New Reusable Insulin Pen (Clikstar) in Canadian Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Glargine. *Diabetes Technol Ther* 14, no. 10.
7. T. Asakura. (2011). Comparison of Clinically Relevant Technical Attributes of Five Insulin Injection Pens. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 5.
8. B. Somavilla et al. Ibid. A Randomized, Open-Label, Comparative Crossover Handling Trial between Two Durable Pens in Patients with Type 1 or 2 Diabetes Mellitus.
9. N. Hancu et al. Ibid. A Pan-European and Canadian Prospective Survey to Evaluate Patient Satisfaction with the Solostar Insulin Injection Device in Type 1 and Type 2 Diabetes.
10. S. Garg et al. (2011). Preference for a New Prefilled Insulin Pen Compared with the Original Pen. *Curr Med Res Opin* 27, no. 12.
11. A. Friedrichs et al. (2015). Dialing Torque Preferences of People with Diabetes When Using Insulin Pens: A Pilot Study. *Diabetes Ther* 6, no. 1.

12. M. Abdel-Tawab et al. (2015). Dosing Accuracy of Two Disposable Insulin Pens According to New Iso 11608-1: 2012 Requirements. *J Diabetes Sci Technol* 10, no. 1.
13. M. Krzywon et al. (2012). Study on the Dosing Accuracy of Commonly Used Disposable Insulin Pens. *Diabetes Technol Ther* 14, no. 9.
14. H. K. Yeager et al. (2013). Analysis and Perspective of Dosing Accuracy and Insulin Flow Rate Characteristics of a New Disposable Insulin Pen, Flextouch, Compared with Solostar. *J Diabetes Sci Technol* 7, no. 4.
15. T. Siegmund. (2011). Analysis of Patient Satisfaction with a Prefilled Insulin Injection Device in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Ibid.* 5, no. 5.
16. J. Hyllested-Winge et al. (2016). Novopen Echo((R)) Insulin Delivery Device. *Med Devices (Auckl)* 9.
17. D. Klonoff et al. (2015). Functional Evaluation of the Reusable Juniorstar(R) Half-Unit Insulin Pen. *J Diabetes Sci Technol* 9, no. 3.
18. M. Wong et al. (2013). Ease of Use of Two Reusable, Half-Unit Increment Dosing Insulin Pens by Adult Caregivers of Children with Type 1 Diabetes: A Randomized, Crossover Comparison. *Ibid.* 7, no. 2.
19. S. A. Abul-Ainine et al. (2012). Toddlers' Choice: Yo-Yoing Diabetes Control or Deci-Unit Insulin Dosing? *World J Diabetes* 3, no. 2.
20. P. Adolfsson et al. (2012). Safety and Patient Perception of an Insulin Pen with Simple Memory Function for Children and Adolescents with Type 1 Diabetes--the Remind Study. *Curr Med Res Opin* 28, no. 9.
21. Hyllested-Winge et al. (2016).
22. G. Klausmann et al. (2013). Evaluation of Preference for a Novel Durable Insulin Pen with Memory Function among Patients with Diabetes and Health Care Professionals. *Patient Prefer Adherence* 7.
23. L. Xue et al. (2013). Dose Accuracy of a Durable Insulin Pen with Memory Function, before and after Simulated Lifetime Use and under Stress Conditions. *Expert Opin Drug Deliv* 10, no. 3.
24. X. Guo et al. (2012). Evaluation of a New Durable Insulin Pen with Memory Function among People with Diabetes and Healthcare Professionals. *Ibid.* 9, no. 4.

-
25. Adolfsson et al. (2012).
 26. T. Danne et al. (2012). No Effect of Insulin Pen with Memory Function on Glycemic Control in a Patient Cohort with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Label Study. *J Diabetes Sci Technol* 6, no. 6.
 27. A. Pfutzner et al. (2014). Assessment for Ease of Use and Preference of a New Prefilled Insulin Pen (Flextouch Degludec U100/U200) Versus the Solostar Insulin Pen by Patients with Diabetes and Healthcare Professionals. *Expert Opin Drug Deliv* 11, no. 9.
 28. K. Pafili et al. Ibid. The Importance of Patient Compliance with Insulin Pens: How Can a New User-Friendly Pen Help? , no. 5.
 29. Yeager et al. (2013).
 30. T. Bailey et al. (2012). Flextouch(R) for the Delivery of Insulin: Technical Attributes and Perception among Patients and Healthcare Professionals. *Expert Rev Med Devices* 9, no. 3.
 31. D. A. Nadeau et al. (2012). Healthcare Professional and Patient Assessment of a New Prefilled Insulin Pen Versus Two Widely Available Prefilled Insulin Pens for Ease of Use, Teaching and Learning. *Curr Med Res Opin* 28, no. 1.
 32. S. Garg et al. (2011). Preference for a New Prefilled Insulin Pen Compared with the Original Pen. Ibid. 27, no. 12.
 33. R. B. Shah et al. (2016). Insulin Delivery Methods: Past, Present and Future. *Int J Pharm Investig* 6, no. 1.
 34. E. E. Engwerda et al. (2011). Improved Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rapid-Acting Insulin Using Needle-Free Jet Injection Technology. *Diabetes Care* 34, no. 8.
 35. E. E. Engwerda et al. (2013). Needle-Free Jet Injection of Rapid-Acting Insulin Improves Early Postprandial Glucose Control in Patients with Diabetes. Ibid. 36, no. 11.
 36. Shah et al. (2016).
 37. NICE. (2015). *Nice Clinical Guideline Ng17 Methods, Evidence and Recommendations*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence/full-guideline-435400241>.

38. B. Hansen et al. (2011). Needle with a Novel Attachment Versus Conventional Screw-Thread Needles: A Preference and Usability Test among Adults with Diabetes and Impaired Manual Dexterity. *Diabetes Technol Ther* 13, no. 5.
39. P. Hofman et al. (2011). Needle with a Novel Attachment Versus Conventional Screw-Thread Needles: A Preference and Ease-of-Use Test among Children and Adolescents with Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 5, no. 6.
40. T. Aye. Ibid. Analysis of the Novotwist Pen Needle in Comparison with Conventional Screw-Thread Needles.
41. Frid et al. (2016).
42. *Ibid.*
43. T. Hirose et al. (2013). 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* 4, no. 3.
44. L. Berard et al. (2015). Pen Needle Preference in a Population of Canadians with Diabetes: Results from a Recent Patient Survey. *Can J Diabetes* 39, no. 3.
45. A. Wittmann et al. (2010). Insulin Leakage Value in Relation to Pen Needle Length and Administered Dose after Subcutaneous Injection. *Diabetes Technol Ther* 12, no. 8.
46. K. S. O'Neal et al. (2015). Nontraditional Considerations with Insulin Needle Length Selection. *Diabetes Spectr* 28, no. 4.
47. CFKR. (2015). *Injektion Af Insulin Til Voksne Med Diabetes*
http://www.cfkr.dk/media/347166/insulin_h_ring.pdf.
48. NICE. (2015).
49. S1 Gentile et al. (2016). Amd-Osdi Consensus on Injection Techniques for People with Diabetes Mellitus. *Medical Clinical Reviews* 2, no. 3.
50. K. A. Praestmark et al. (2016). Injection Technique and Pen Needle Design Affect Leakage from Skin after Subcutaneous Injections. *J Diabetes Sci Technol* 10, no. 4.
51. K. A. Praestmark et al. (2014). Skin Blood Perfusion and Cellular Response to Insertion of Insulin Pen Needles with Different Diameters. *Ibid.* 8.

-
52. M. Valentini et al. (2015). Efficacy, Safety and Acceptability of the New Pen Needle 33g X 4 Mm. Ago 01 Study. *Curr Med Res Opin* 31, no. 3.
 53. Frid et al. (2016).
 54. Gentile et al. (2016).
 55. E. Zabaleta-Del-Olmo et al. (2016). Safety of the Reuse of Needles for Subcutaneous Insulin Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Nurs Stud* 60.
 56. Spollett et al. (2016).
 57. M. Blanco et al. (2013). Prevalence and Risk Factors of Lipohypertrophy in Insulin-Injecting Patients with Diabetes. *Diabetes Metab* 39, no. 5.
 58. J. Ji et al. (2014). Insulin Pen Injection Technique Survey in Patients with Type 2 Diabetes in Mainland China in 2010. *Curr Med Res Opin* 30, no. 6.
 59. C. De Coninck et al. (2010). Results and Analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey. *J Diabetes* 2, no. 3.
 60. Hilde E. van Munster et al. (2014). Dermatological Complications of Insulin Therapy in Children with Type 1 Diabetes. *European Diabetes Nursing* 11, no. 3.
 61. Frid et al. (2016).
 62. Zabaleta-Del-Olmo et al. (2016).
 63. Spollett et al. (2016).
 64. Frid et al. (2016).
 65. IV. Misnikova et al. (2011). The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. 1.
 66. De Coninck et al. (2010).
 67. Zabaleta-Del-Olmo et al. (2016).
 68. CFKR. (2015).
 69. Le Gentile et al. (2016).
 70. EADV. (2008). *Medische Richtlijnen*. EADV de beroepsorganisatie voor diabeteszorgverleners, [http://www.eadv.nl/page/parkeer/Kennisbank/Richtlijnen?mod\[229\]\[page\]=83](http://www.eadv.nl/page/parkeer/Kennisbank/Richtlijnen?mod[229][page]=83).
 71. Frid et al. (2016).

-
72. H. Fukuda et al. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Safety-Engineered Devices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, no. 9.
73. V. Costigliola et al. (2012). Needlestick Injuries in European Nurses in Diabetes. *Diabetes Metab* 38 Suppl 1.
74. Frid et al. (2016).
75. Spollett et al. (2016).
76. CFKR. (2015).
77. FITTER. (2015). <http://www.fitter4diabetes.com/>.
78. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
79. Frid et al. (2016).
80. Spollett et al. (2016).
81. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
82. DDG. (2011). Therapie Des Typ-1-Diabetes. <https://www.dzd-ev.de/diabetes-die-krankheit/therapie-des-typ-1-diabetes/index.html>.
83. Spollett et al. (2016).
84. Frid et al. (2016).
85. P. Lucidi et al. (2015). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nph Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care* 38, no. 12.
86. DDG. (2011).
87. CFKR. (2015).
88. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
89. FITTER. (2015).
90. Spollett et al. (2016).
91. Frid et al. (2016).
92. Lucidi et al. (2015).
93. FITTER. (2015).
94. DDG. (2011).
95. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
96. V. D. Mitchell et al. (2012). Administration Technique and Storage of Disposable Insulin Pens Reported by Patients with Diabetes. *Diabetes Educ* 38, no. 5.

-
97. Frid et al. (2016).
 98. Spollett et al. (2016).
 99. DDG. (2011).
 100. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 101. Praestmark et al. (2016).
 102. T. Heise et al. (2014). 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* 16, no. 10.
 103. Frid et al. (2016).
 104. CFKR. (2015).
 105. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 106. Frid et al. (2016).
 107. *Ibid.*
 108. *Ibid.*
 109. FITTER. (2015).
 110. Gentile et al. (2016).
 111. CFKR. (2015).
 112. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 113. Frid et al. (2016).
 114. *Ibid.*
 115. *Ibid.*
 116. Gentile et al. (2016).
 117. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 118. CFKR. (2015).
 119. FITTER. (2015).
 120. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 121. CFKR. (2015).
 122. *Ibid.*
 123. Gentile et al. (2016).
 124. CFKR. (2015).
 125. FITTER. (2015).
 126. Spollett et al. (2016).

-
127. *Ibid.*
 128. Frid et al. (2016).
 129. Zabaleta-Del-Olmo et al. (2016).
 130. A. Holstein et al. (2010). Lipoatrophy Associated with the Use of Insulin Analogues: A New Case Associated with the Use of Insulin Glargine and Review of the Literature. *Expert Opin Drug Saf* 9, no. 2.
 131. CFKR. (2015).
 132. NICE. (2015).
 133. Gentile et al. (2016).
 134. DDG. (2011).
 135. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 136. FITTER. (2015).
 137. DDG. (2011).
 138. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 139. *Ibid.*
 140. FITTER. (2015).
 141. Frid et al. (2016).
 142. *Ibid.*
 143. Spollett et al. (2016).
 144. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 145. NICE. (2015).
 146. DDG. (2011).
 147. Gentile et al. (2016).
 148. *Ibid.*
 149. Spollett et al. (2016).
 150. *Ibid.*
 151. Frid et al. (2016).
 152. CFKR. (2015).
 153. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
 154. Gentile et al. (2016).
 155. *Ibid.*
 156. Frid et al. (2016).

-
157. Spollett et al. (2016).
158. *Ibid.*
159. *Ibid.*
160. Praestmark et al. (2016).
161. CFKR. (2015).
162. Gentile et al. (2016).
163. FITTER. (2015).
164. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
165. Spollett et al. (2016).
166. *Ibid.*
167. Frid et al. (2016).
168. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
169. FITTER. (2015).
170. Frid et al. (2016).
171. Spollett et al. (2016).
172. Praestmark et al. (2016).
173. M. Joubert et al. (2015). Potential Insulin Underdelivery from Prefilled and Reusable Insulin Pens in Cases of Premature Needle Withdrawal: A Laboratory Evaluation. *Diabetes Technol Ther* 17, no. 10.
174. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
175. CFKR. (2015).
176. NICE. (2015).
177. Gentile et al. (2016).
178. DDG. (2011).
179. Spollett et al. (2016).
180. FITTER. (2015).
181. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
182. Spollett et al. (2016).
183. EADV. (2008) "*Medische Richtlijnen*".
184. CFKR. (2015).
185. Frid et al. (2016).
186. *Ibid.*

-
187. EBRO. (2007). Ebro Handleiding.
<https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Documents/ebro%20handleiding%20hoofdstuk%205%20paragraaf%203.pdf>.
188. GRADE. (2017). www.gradeworkinggroup.org.
189. Frid et al. (2016).
190. FITTER. (2015).