

Zur richtigen Verabreichung von Insulin und anderen injizierbaren Antidiabetika –

Der VDBD-Leitfaden in seiner 2016 aktualisierten Fassung

In Zeiten sich rasant wandelnder technologischer Möglichkeiten zur Feststellung der aktuellen Glukosewerte – von der kapillaren Blutglukosemessung hin zu deren „realtime“ - Bestimmung im interstitiellen Gewebe – bleibt die richtige Verabreichung von Insulin mitentscheidend für eine erfolgreiche Diabetestherapie.

Bereits im ersten Leitfaden zur Injektion von Insulin (1) wurden aktuelle Empfehlungen auf der Basis wissenschaftlicher Studien und Publikationen zusammengefasst. Die Zielgruppe sind Fachkräfte in der Versorgung von Menschen mit Diabetes Health Care Professionals (HCP) – hier insbesondere die Kolleginnen und Kollegen in der Diabetesberatung, als Schulende, Pflegende und MultiplikatorInnen.

Die vorliegende, überarbeitete und 2016 publizierte Neufassung (2) wurde wesentlich beeinflusst durch Erkenntnisse des *Fourth Injection Technique Questionnaire (ITQ) Survey* (3,4). Die neuen Empfehlungen basieren auf den Erkenntnissen aus dieser mittlerweile größten internationalen Untersuchung zum Thema Insulininjektion mit mehr als 13000 insulinpflichtigen Patienten aus 42 Ländern. Die Ergebnisse wurden im Oktober 2015 auf dem *Forum for Injection Technique and Therapy Expert Recommendations (FITTER)*, an dem 183 Diabetologen, Diabetesberater, Pädagogen und Psychologen aus 54 Ländern teilnahmen, diskutiert und 2016 in den *New Insulin Delivery Recommendations* zusammengefasst und publiziert (5).

Zu den FITTER-Kernbotschaften und Forderungen zählen u.a.:

- Der "Shift" zur Verwendung kurzer Pen-Nadeln ist geglückt
- Regelmäßige Checks zur Prävention von Lipohypertrophien sind unverzichtbar
- Für eine effektive Insulintherapie ist es wichtig, psychologische Hürden zu adressieren – auch bereits vor Beginn einer Insulintherapie.

Was ist neu?

Neben einer Neustrukturierung der Inhalte wurden u.a. die Kapitel „Haut und subkutanes Fettgewebe“, „Sicherheits-Pen-Nadeln“, „Insulininfusion“ sowie die „Injektionen während der Schwangerschaft“ neu aufgenommen. Andere Kapitel wurden überarbeitet und erweitert. Es wird die Gauge-Zahl definiert und die strukturierte Untersuchung der Injektionsstellen vorgestellt.

In dem 86-seitigen Leitfaden werden insgesamt 365 Literaturstellen zitiert. Im Folgenden werden die wesentlichen Aktualisierungen vorgestellt und besprochen. Aktuelle Literaturstellen werden zitiert, für weitere wird auf das Literaturverzeichnis des Leitfadens verwiesen. Besondere Empfehlungen werden zitiert - im Text *kursiv* dargestellt.

Um die klinische Bedeutung der Empfehlungen einzustufen, wird im Leitfaden die Skala

- A dringend empfohlen
- B empfohlen
- C noch nicht geklärt

angewendet, für die wissenschaftliche Belegbarkeit gilt:

- 1 Es liegt mindestens eine gründlich und professionell durchgeführte sowie durch Fachleute überprüfte (peer-reviewed) und publizierte Studie vor
- 2 Es liegt mindestens eine observierende, epidemiologische oder populationsbezogene Studie vor
- 3 Konsens von Expertenmeinungen basierend auf extensiven Erfahrungen mit Patienten.

Haut und subkutanes Gewebe

Im neuen Kapitel *Haut und subkutanes Gewebe* werden Aufbau und Struktur der Haut wie deren durchschnittliche Dicke beschrieben. Die aus mehreren verhornenden Epithelschichten bestehende **Epidermis** und die mit einem Kapillarnetz, Talg- und Schweißdrüsen sowie glatter Muskulatur versehenen **Dermis** bilden zusammen die **Kutis**, die darunter liegende Unterhaut wird **Subkutis** genannt. Sie enthält das subkutane Fettgewebe, lockeres Bindegewebe, größere Blutgefäße und Nerven für die oberen Hautschichten.

Die durchschnittliche **Dicke der Kutis** (Epidermis und Dermis) liegt bei 2 mm; zwischen den Injektionsbereichen gibt es geringe Unterschiede (6).

Bereich	Erwachsene	Kinder
Bauch	2,15-2,5 mm	1,7-2,2 mm
Oberschenkel	1,8-2,1 mm	1,5-2,1 mm
Oberarm	1,9-2,2 mm	1,3-1,9 mm
Hüfte/Gesäß	2,4-2,8 mm	1,8-2,3 mm

Tab. 1.: Stärke der Kutis bei Erwachsenen und Kindern

Die **Dicke des subkutanen Fettgewebes** variiert bei **Erwachsenen** stark; sie ist abhängig von Geschlecht, Injektionsbereich und BMI (7). Bei Kindern ist sie bis zur Pubertät nahezu gleich; danach entwickeln junge Frauen mehr Unterhautfettgewebe als junge Männer. Die zunehmende Prävalenz einer Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist zu berücksichtigen.

Pen-Nadeln

Die Gauge-Zahl: Gauge ist die Maßeinheit für den Außendurchmesser einer Kanüle. Je höher die Gauge-Zahl, desto dünner die Nadel.

Nadellänge	Gauge (G)	Entspricht Außendurchmesser (mm)
12/12,7 mm	29	0,33
10 mm	29	0,33
8 mm	30/31	0,25/0,30
6 mm	31/32	0,25/0,23
5 mm	31/32	0,25/0,23
4 mm	32/32,5*/34*	0,23/0,22*/0,18*

Tab. 2.: Übersicht über verfügbare Nadellängen und Gauge-Zahlen (Quelle: Herstellerangaben)
* konisch

Keine Empfehlung mehr für Nadeln > 8 mm

Nach Beweisführung durch die klinische Forschung ist die Verschiebung hin zu kurzen Nadeln gelungen. Deren Sicherheit, Wirksamkeit und Benutzerpräferenz konnten durch weitere Studien bestätigt werden (6).

Nadellängen von >8 mm und länger für Erwachsene und >6 mm für Kinder werden heute als zu lang beurteilt, da sie das Risiko einer intramuskulären Injektion erhöhen. Nadeln \leq 6 mm sind hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung gleichwertig. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Nadellänge hinsichtlich HbA1c und der Anzahl der Hypo- und Hyperglykämien keinen Unterschied macht; mit 4 mm Nadeln werden im Vergleich zu 8 mm- und 12,7 mm Pen-Nadeln vergleichbare Glukosewerte erreicht (7). Darüberhinaus werden sie als weniger schmerzhaft, leichter einzuführen und weniger angstausslösend beschrieben.

Empfehlung des Leitfadens:

- *Die senkrecht eingestochene 4 mm Pen-Nadel ist lang genug, um die Haut zu durchdringen und in das Unterhautfettgewebe zu gelangen. Es besteht nur ein geringes Risiko für eine intramuskuläre (oder intradermale) Injektion. Deshalb soll diese Länge als sicherste Pen-Nadel für Erwachsene und Kinder jeden Alters, Geschlechts und BMI betrachtet werden (A1).*

Umgang mit Sicherheits-Pen-Nadeln zum Schutz vor Nadelstichverletzungen

Wegen verbreiteter Nadelstichverletzungen müssen Insulininjektionen durch medizinisches Personal mit verletzungssicheren Instrumenten durchgeführt werden (9,10). Für HCPs stehen heute eine Reihe von Sicherheits-Pen-Nadeln zur Verfügung. Eine Liste sowie eine ausführliche Darstellung einer Injektion mit Sicherheits-Pen-Nadeln sind im Leitfaden zu finden.

Empfehlung des Leitfadens:

- *Sicherheits-Pen-Nadeln verhindern ungewolltes Stechen nach deren Gebrauch. Sie verfügen über einen selbstauslösenden Injektionsmechanismus und machen ein Recapping überflüssig. Der Umgang mit Sicherheits-Pen-Nadeln soll angemessen trainiert werden (A1).*

Injektionsbereiche

Für die Injektion von Insulin wird unterschieden zwischen

- Injektionsbereich:
Areale an Bauch, Oberschenkel, Gesäß und Rückseiten der Oberarme
- Injektionszone:
Unterteilung der Injektionsbereiche, z.B. in Quadranten (Bauch) oder Hälften (Oberschenkel, Gesäß, Oberarme)
- Injektionsstelle: die Stelle, in die das Medikament injiziert wird.

Nach FITTER werden folgende Injektionszonen für die einzelnen Bereiche empfohlen(5):

Bauch
ca. 1 cm über der Schambeinfuge
ca. 1 cm unter der untersten Rippe
ca. 1 cm Abstand vom Bauchnabel *

*(Anmerkung d. Autoren: entspricht einem Mindestabstand)

Oberschenkel oberes Drittel der Außenseite (anterior-lateraler Aspekt)

Gesäß hinterer seitlicher Bereich (posterior-lateraler Aspekt) beider Gesäßhälften

Oberarme mittleres Drittel des hinteren Bereiches der Oberarme (posteriorer Bereich)
*Bei Erwachsenen ist bei Verwendung einer kurzen (4 mm) Pen-Nadel eine sichere Insulininjektion in den Oberarm auch ohne Bildung einer Hautfalte möglich. Wegen der geringeren Stärke des subkutanen Fettgewebes und des Risikos einer im-Injektion sollte das Selbst-Verabreichen von Insulin in den Oberarm erst nach entsprechender Schulung erfolgen.

GLP 1-Wirkstoffe

GLP-1- Analoga / - Mimetika liegen in kurz- und lang wirksamer Version als Injektionslösung vor.

Empfehlung des Leitfadens:

- *GLP-1-Wirkstoffe - ... können in jeden beliebigen Injektionsbereich verabreicht werden, da die Resorptionsraten offensichtlich nicht vom Injektionsbereich abhängig sind (11).*

Insulininfusionssets (IIS)

Eine zunehmende Zahl von Patienten - überwiegend Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus - nutzt die Möglichkeit einer kontinuierlichen Subkutanen Insulininfusion (CSII). Dabei kommen ausschließlich kurz wirksame Insuline zum Einsatz. Die verwendeten Insulininfusionssets, auch Insulinkatheter genannt, verbinden das Reservoir einer Insulinpumpe mit dem subkutanen Fettgewebe. Es stehen sowohl Stahl- als auch Teflonkanülen in unterschiedlicher Länge (6mm, 8mm, 9mm, 10mm, 12mm, 13mm, 17mm) zur Verfügung. Für die Auswahl der Insertionsbereiche sowie der Länge einer Kanüle gelten die gleichen Kriterien wie für Pen-Nadeln. Auch für die CSII gilt, dass kurze Kanülen (≤ 9 mm) ausreichen und das Risiko eines intramuskulären Einstichs, insbesondere in Bereichen mit wenig Fettgewebe minimieren (12).

Insulininfusionsets

IIS sind Einwegprodukte, sie bleiben in der Regel 2 Tage (Stahl-) bzw. 3 Tage (Teflonkanüle) liegen. Die empfohlenen Bereiche zur Insertion eines IIS entsprechen den Injektionsbereichen für Pen-Nadeln.

Häufigste Komplikationen an den Insertionsstellen sind Hautrötungen, gefolgt von Lipohypertrophien und Knötchenbildungen. Gelegentlich vorkommende, sogenannte „stille“ Verschlüsse beschreiben unter der Alarmschwelle liegende Störungen im Insulinfluss (13). Sie können Ursache unerklärter Hyperglykämien sein.

Empfehlung des Leitfadens(14,15,16):

- *IIS sollen alle 48-72 Stunden gewechselt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Insertionsstelle und potenzielle metabolische Verschlechterungen zu minimieren. Der Wechsel der Insertionsstelle soll nach dem gleichen Prinzip durchgeführt werden wie der Injektionsstellenwechsel bei Menschen mit einer konventionell verabreichten Insulintherapie (A1)*
- *Jeder Mensch mit CSII-Therapie soll, genauso wie jeder Mensch, der Insulin injiziert, die kürzeste und die Kanüle mit dem kleinsten Durchmesser erhalten, um eine intramuskuläre Infusion und/oder Schmerzen zu vermeiden (B2)*
- *Ein alternativer Katheter soll für Menschen mit CII zur Verfügung stehen, falls Verdacht auf einen „stillen“ Verschluss besteht (A1)*
- *Menschen mit CSII sollen ihre Insertionsstelle regelmäßig von HCPs auf Lipohypertrophien untersuchen lassen, mindestens aber einmal im Jahr. Beim Vorliegen von Lipohypertrophien müssen die IIS an anderen, gesunden Stellen gelegt werden. Treten unerklärliche Glukoseschwankungen (eingeschlossen Hypoglykämien, Hyperglykämien), Knötchenbildung, Narben, Entzündungen auf, so sollen die Insertionsstellen bei jedem Besuch untersucht werden (A1).*

Lipodystrophie

Die Injektion von Insulin ins subkutane Fettgewebe kann zu zwei Formen der Lipodystrophie („Fettgewebsstörung“) führen: Der selteneren **Lipoatrophie** (=Verlust von Adipozyten) und der deutlich häufigeren **Lipohypertrophie**(Vergrößerung von Adipozyten, dargestellt als Schwellung/Verhärtung des Fettgewebes).

Lipoatrophien werden bei allen Insulinen beobachtet, die Risikofaktoren sind bis heute nicht bekannt. Vermutet wird eine lokale Immunreaktion gegen Fettzellen (17).

Ergebnisse des ITQ machen deutlich, dass **Lipohypertrophien** (LH) bei mehr als einem Drittel der befragten Personen auftreten (4). Die Häufigkeit von LH geht signifikant einher mit der Wiederverwendung von Pen-Nadeln und dem fehlenden Wechsel der Injektionsstellen. Patienten mit Lipohypertrophien haben eine höhere glykämische Variabilität (Glukoseschwankungen), häufigere (unerklärte) Hypoglykämien und benötigen mehr Insulin.

In einer aktuellen und in 2016 publizierten Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bei Injektion von Insulin in Lipohypertrophien die Insulinkonzentration im Blut um ein Drittel vermindert ist (18).

Die mittleren postprandialen Glukosewerte waren im Vergleich zur Injektion in gesundes Gewebe um bis zu 58% höher, darüberhinaus wurden die maximalen Blutzuckerkonzentrationen 15 Minuten später erreicht.

Empfehlung des Leitfadens:

- *Die beste gegenwärtige Strategie zur Vermeidung und zur Therapie von LH ist:
=>Der Wechsel der Injektionsstelle bei jeder Injektion/Insertion
=>Die Nutzung größerer Injektionszonen und
=>Die Einmalverwendung von Pen-Nadeln bzw. Infusionssets (A2)*

- *Die Umstellung von Injektionen in Lipohypertrophien auf Injektionen in normales Gewebe erfordert oft eine Reduzierung der Insulindosis. Das Ausmaß der Insulinreduzierung ist individuell unterschiedlich und muss durch häufigere Blutzuckerselbstkontrollen angepasst werden (A2).*

Untersuchung der Injektions- / Insertionsstellen:

Wie die Überprüfung der Injektionstechnik (richtiger Gebrauch von Insulin-Pens, Injektion, Rotation, Nadellänge und Nadelwechsel) sollten Injektionsstellen mindestens einmal im Jahr auf mögliche Veränderungen hin untersucht werden - vor allem auch dann, wenn unerklärliche Glukoseschwankungen und/oder Hypoglykämien auftreten. Allerdings handelt es sich hier um „best practice“-Empfehlungen, die aktuell noch nicht durch Studien belegt werden können (5).

Vor der **Palpation** wird die Haut auf sichtbare Lipohypertrophien oder Lipoatrophien untersucht. Dabei soll neben dem Einverständnis der Patienten auf gute Lichtverhältnisse und eine angenehme Raumtemperatur geachtet werden. Ultraschallgel oder Lotion können unterstützend eingesetzt werden.

Die Unterschiede in der Festigkeit der Haut können im Sitzen, Stehen oder Liegen ertastet werden; mit kreisenden Bewegungen und leichtem Druck mit zwei bis drei Fingern kann eine Lipohypertrophie gut lokalisiert werden. Das härtere Gewebe einer Lipohypertrophie ist leicht von normalem Gewebe zu unterscheiden. Es ist sinnvoll, den Betroffenen selbst die Gewebsveränderungen ertasten zu lassen. In der Folge werden gemeinsam alternative Injektionsstellen - ggf. nach einem Rotationsschema - festgelegt.

Regelmäßige professionelle Kontrollen (visuell und palpatorisch) sind unentbehrlich!

Injektionen während der Schwangerschaft

Die Empfehlungen des neuen Leitfadens für die Verwendung von Injektionsnadeln während der Schwangerschaft basieren in erster Linie auf jahrelangen Erfahrungen, da hierzu kaum wissenschaftlichen Studien vorliegen.

Die Injektionsstellen am Bauch können prinzipiell auch während einer Schwangerschaft weiter genutzt werden; im zweiten und dritten Trimenon rückt der empfohlene Bereich stärker zu den Seiten (Flanken). Dabei sollen Schwangere wissen, dass bei Injektion mit kurzen (4mm) Pen-Nadeln und einer Hautfalte hier kein Verletzungsrisiko für das Kind besteht (19).

Empfehlung des Leitfadens

- *Erstes Trimenon: Frauen sollen darüber informiert werden, dass keine Änderung der Injektionsstelle oder -technik erforderlich ist (B2)*
- *Zweites Trimenon: Die Insulininjektion kann in die Flanken erfolgen, so dass die Haut direkt über dem Fötus gemieden wird (B2)*
- *Drittes Trimenon: Die Insulininjektion kann in eine korrekte Hautfalte in der Flanke erfolgen. Besorgte schwangere Frauen können auch in Oberschenkel, Oberarm oder die Seiten des Bauchs injizieren (B2).*

Injektionen in der Geriatrie

Bedingt durch den demografischen Wandel und der sich wandelnden Altersstruktur sind Health Care Professionals zunehmend mit geriatrischen Problemen konfrontiert. Zu diesen Altersveränderungen zählen die Sarkopenie (Verlust von Muskel- und Knochenmasse), Hautveränderungen mit Verminderung des Unterhautfettgewebes, Veränderung des Hör- und Sehvermögens sowie der Kognition. Es kann daher zu Defiziten in unterschiedlichen Funktionsbereichen auf körperlicher, mentaler wie sozialer Ebene kommen (20).

Empfehlung des Leitfadens:

- *Schulung und Beratung haben das Hauptziel zu helfen, im technisch-praktischen sowie psychologischen Umgang mit der Krankheit sicher zu bleiben bzw. sicherer zu werden. Nach Möglichkeit sollen Angehörige in die Schulung/Beratung mit einbezogen werden (A3)*
- *HCPs sollen sich die Injektion vom Patienten zeigen lassen. Sie sollen erkennen, inwieweit er in der Lage ist, die Therapie selbständig durchzuführen und welche Unterstützung er benötigt (A3)*
- *Bezüglich der Injektionstechnik ist auf Veränderungen in den Bereichen Sehen und Hören, sowie auf neuropathische und degenerative Veränderungen zu achten. Merkfähigkeit und Konzentrationsvermögen müssen ebenfalls überprüft werden (A3).*

Psychologische Barrieren bei der Injektion

Auch der überarbeitete Leitfaden befasst sich mit Barrieren der Insulininjektion bei Kindern/Eltern, Jugendlichen und Erwachsenen. Hierzu zählen neben der Angst vor Verletzung und Schmerz, Hypoglykämien und Gewichtszunahme, die Wahrnehmung des Versagens bei oraler Therapie, das Gefühl sozialer Stigmatisierung durch das Injizieren und die Erwartung einer aufwändigen Therapie (durch häufigere Glukosekontrollen und komplizierte Therapieschemata).

Bereits vor 10 Jahren konnte in einer britischen Studie gezeigt werden, dass sich der medizinisch sinnvolle Beginn einer Insulintherapie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes um ca. 5 Jahre verzögert (21). 35% der Menschen mit Diabetes, die ihre Insulintherapie nicht beibehalten haben, vermuten, dass die Gabe von Insulin Folgen wie Erblindung, Nierenversagen, Amputationen, sowie Herzinfarkte und Schlaganfälle und damit einen früheren Tod zur Folge hat (22).

Menschen mit Spritzenangst sind nicht in der Lage, die Gabe einer Injektion ohne übermäßige psychische und physiologische Anspannung und Unwohlsein auszuüben. Wird diese psychophysiologische Anspannung nicht gesenkt, kann sich daraus ein dauerhaftes Vermeidungsverhalten bis hin zu einer Spritzenphobie entwickeln (Psychologische Insulinresistenz)(23). Studien beschreiben hier eine Überlappung zwischen der Injektionsangst und der als lähmende Angst vor Nadeln beschriebenen selteneren echten Nadelphobie (weitere Lit. s. 2).

Empfehlung des Leitfadens

- *Alle Patienten mit Typ 2 Diabetes sollen von der Diagnosestellung an darüber informiert werden, dass die Insulinbehandlung im Verlauf des Typ 2 Diabetes eine normale Therapieoption darstellt*
- *Die Empfehlung hin zu einer Insulintherapie soll zeigen, dass die Patienten daraus keine Vorwürfe, eigenes Versagen oder eine Bedrohung ableiten können.*

Die Rolle des/r Health Care Professionals

Bei der individuellen Initiierung einer Insulintherapie und bei deren korrekter und dauerhafter Umsetzung spielen Health Care Professionals eine entscheidende Rolle.

Zwar ist in den in Deutschland zur Verfügung stehenden strukturierten- und zertifizierten Schulungsprogrammen für Menschen mit Typ 1 wie mit Typ 2 Diabetes mellitus das Thema Insulininjektion integriert. Der Leitfaden fordert darüberhinaus gezielt:

HCPs müssen

- *sich mit der Anatomie der Injektionsstellen auskennen, um Menschen mit Diabetes mellitus zeigen zu können, wie sie intramuskuläre Injektionen vermeiden*
- *sicherstellen, dass die Injektionen immer in das subkutane Fettgewebe erfolgen, ohne dass es zu Komplikationen kommt*
- *Kenntnis von der Wirkweise verschiedener Substanzen in den unterschiedlichen Injektionsbereichen haben.*

Als Schulende und Beratende sollen sie dazu beitragen, dass alle Menschen mit insulinpflichtigem Diabetes/ ggf. deren Angehörige, Betreuer und/oder Pflegende eine Schulung zur Insulininjektion erhalten. Dem Leitfaden nach umfassen die essentiellen Themenbereiche:

- den Injektionsplan
- Auswahl und Umgang mit den eingesetzten Spritzen, Pens und Infusionssets sowie Hilfsmitteln (z.B. Glukosemessgerät)
- Auswahl, Pflege und regelmäßige Selbstkontrolle der Injektionsstellen
- Richtige Injektionstechnik (einschließlich Wechsel der Injektionsstelle Injektionswinkel und ggf. die Bildung einer Hautfalte)
- Information über Komplikationen im Zusammenhang mit der Injektion und wie diese zu vermeiden sind
- Optimale Nadellänge bzw. Art der Nadel (s. Kapitel Infusionssets)
- Strategien zur Reduktion von Befürchtungen, Schmerz und Angst
- Entsorgung von Nadeln.

HCPs sollen in der Lage sein psychische Vorbehalte zu erkennen, die die Insulinverabreichung beeinträchtigen können. Sie sollen über verschiedene therapeutische Vorgehensweisen verfügen, die helfen, psychische Barrieren abzubauen.

So kann im Umgang mit Menschen die Angst vor Injektionen haben, in gesonderten Schulungen und durch schrittweise erfolgende Übungen wie der „trockenen“ Injektion (nur Nadelstich, kein Insulin) eine Desensibilisierung angestrebt werden.

Kontaktadresse:

Dr. oec. troph. Jutta Liersch
 Universitäres Diabeteszentrum Mittelhessen UDZM
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg UKGM
 Klinikstr. 33
 35392 Gießen

Literatur:

1. Cureu B, Drobinski E, Liersch J, Schnellbacher E, Stäblein H. VDBD-Leitfaden: Die Injektion bei Diabetes mellitus, VDBD, Mai 2011
2. Buchholz G, Cureu B, Liersch J, Schnellbacher E: Leitfaden zur Injektion bei Diabetes mellitus, VDBD, November 2016
3. Frid A. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Population Parameters and Injection Practices. Mayo Clin Proc. 2016; 91(9): 1212-1223
4. Frid A. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting complications and the role of the professionals. Mayo Clin Proc. 2016; 91(9): 1224-1230
5. Frid A. New insulin delivery recommendations. Mayo Clin Proc. 2016; 91(9): 1231-1255
6. Bergenstal RM et al. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4 mm pen needle in obese patients with diabetes. Mayo Clin Proc 2015;90(3):329-338
7. Gibney et al. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: Implications for needle length recommendations. Curr med Res Opin 2010;26:1519-1530
8. Nagai et al. Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles. Diab Tech Ther 2013; 15(7): 550-555.
9. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250. Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. Gemeinsames Ministerialblatt Nr. 4 v.14.02.2008. S. 83. Ausgabe März 2014, GMBI 2014, Nr.10/11 vom 27.03.2014. Änderung vom 21.07.2015, GMBI Nr. 29
10. Richtlinie 2010/32/EU des Rates vom 10. Mai zur Durchführung der von HOSPEEM und EGÖD geschlossenen Rahmenvereinbarung zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe/spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor.
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:134:0066:0072:EN:PDF>
11. Calara et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide. Clin Ther 2005;27:210-215
12. Bolick N. et al. Performance of a novel subcutaneous insulin infusion set using Medical Imaging. Diabetes 2015; 64 (Suppl1): A 278. Presented ADA 2015
13. McVey E et al. Evolution of intradermal and subcutaneous infusion set performance under 24-hour basal and bolus conditions. J Diabetes Sci Technol 2015 Nov; 9(6): 1282-1291
14. Heinemann L et al. Insulin infusion set: The Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. J Diabetes Sci Technol 2012,6(4):954-64
15. Dies et al. Insulin infusion set use: European perspectives and recommendations. Diabetes Tech Ther 2016; 18(9): 517-524

16. Patel et al. Randomized trial of infusion set function: steel vs teflon. Diabetes Tech Ther 2014;16 (1):15-19
17. Saberi et al. Detemir plus aspart and glulisine induced lipoatrophy: 2015 literature review and report of a new case Clinical Diabetes and Endocrinology (2015) 1:10
18. Famulla et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action, and impaired postprandial glucose control. Diabetes Care 2016 Sep; 39(9): 1486-1492
19. Berard, L, et al. FIT Forum for Injection Technique Canada. Recommendations for Best Practice in Injection Technique October 2011
20. Huang ES et al. Multidisciplinary approach for the treatment of diabetes in the elderly. Aging Health 2009; 5(2): 207-216
21. Rubino A et al. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. Diabet Med 2007; 24:1412-1418
22. Karter AJ et al. Barriers to insulin initiation. Diabetes Care 2010; Apr; 33(4):733-735
23. Polonsky WH et al. What's so tough about taking insulin? Addressing the problem of psychological insulin resistance in type 2 diabetes. Clin Diab 2004; 22:147-150