

# La rilevazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni del flusso sanguigno correlate al catetere e trombosi correlata al catetere in pazienti portatori di catetere venoso centrale a inserimento periferico: una scoping review

## *Detection of risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections and catheter-related thrombosis in patients with peripherally inserted central venous catheters: a scoping review*

Angela La Valle,<sup>1</sup> Sara Pantanella,<sup>2</sup> Andrea Fidanza,<sup>3</sup> Anna Rita Marucci,<sup>4</sup> Flavio Marti<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Infermiere, Pronto Soccorso Adulti, A.O. San Camillo Forlanini, Roma; <sup>2</sup>Coordinatrice delle Professioni Sanitarie Infermieristiche, UOC Malattie infettive ad alta intensità di cura e altamente contagiose, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma; <sup>3</sup>Dirigente delle Professioni Sanitarie Infermieristiche, A.O. San Camillo Forlanini, Roma; <sup>4</sup>Posizione Organizzativa, Dipartimento Emergenza Accettazione e delle Chirurgie Specialistiche, A.O. San Camillo Forlanini, Roma; <sup>5</sup>Coordinatore Infermieristico, Direttore Didattico, Corso di Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche e Ostetriche, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo Forlanini, Roma, Italia

### RIASSUNTO

**Introduzione:** negli ultimi decenni, il catetere venoso centrale ad inserimento periferico (Peripherally Inserted Central Venous Catheter, PICC) è stato riconosciuto come un dispositivo di accesso vascolare efficace e sicuro. Nonostante i grandi vantaggi, i PICC non sono esenti da complicanze. Quelle più note includono le infezioni del flusso sanguigno correlate al catetere (Catheter-Related Bloodstream Infections, CRBSI) e le trombosi venose correlate al catetere (Catheter-Related Venous Thrombosis, CRT). In letteratura c'è ancora poca sintesi sui molteplici fattori connessi a queste complicanze e molta eterogeneità nei tassi di CRBSI e CRT. Questa scoping review mira a identificare le cause che determinano l'insorgenza di complicanze.

**Materiali e Metodi:** sono state consultate le seguenti banche dati: PubMed, CINAHL, Scopus e Web of Science. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite in modo indipendente da due autori.

**Risultati:** 19 articoli finali hanno permesso di identificare i fattori correlati all'impianto, al paziente o al management che incidono sull'insorgenza delle complicanze. La tecnica di inserzione, la tipologia del dispositivo vascolare, la patologia e la terapia del paziente sono risultati fattori chiave nello sviluppo dei tassi delle complicanze.

**Discussione:** la conoscenza della molteplicità dei fattori determinanti le complicanze da PICC è essenziale per migliorare la pratica clinica e gli outcome dei pazienti. Servirebbero ulteriori studi per analizzare quanto l'esperienza degli impiantatori incida sulle complicanze.

**Parole chiave:** catetere venoso centrale ad inserimento periferico, trombosi venosa correlata al catetere, infezione sistemica correlata al catetere.

### ABSTRACT

**Introduction:** in recent decades, the Peripherally Inserted Central Venous Catheter (PICC) has been recognized as an effective and safe vascular access device. Despite the great advantages, PICC are not free from complications. The most common complications include Catheter-Related Bloodstream Infections (CRBSI) and Catheter-Related Venous Thrombosis (CRT). The literature still lacks a comprehensive synthesis of the multiple factors associated with these complications and shows considerable heterogeneity in CRBSI and CRT rates. This scoping review aims to identify the causes that determine the onset of complications.

**Materials and Methods:** the following databases were consulted: PubMed, CINAHL, Scopus and Web of Science. Study selection and data extraction were performed independently by two authors.

**Results:** 19 final articles allowed us to identify factors related to the implant, the patient or the management that affect the onset of complications. Insertion technique, choice of vascular device, patient pathology and therapy were found to be key factors in the development of complication rates.

**Discussion:** Knowledge of the root causes of PICC complications is essential to improve clinical practice and patient outcomes. Further studies are needed to analyze how the experience of implanters affects complications.

**Key words:** peripherally inserted central venous catheter, catheter-related venous thrombosis, catheter-related systemic infection.

**Corrispondente:** Sara Pantanella, Coordinatrice delle Professioni Sanitarie Infermieristiche, UOC Malattie infettive ad alta intensità di cura e altamente contagiose, INMI L. Spallanzani IRCCS, via Portuense 292, 00149, Roma, Italia.

E-mail: sara.pantanella@inmi.it

## Introduzione

Il catetere venoso centrale ad inserimento periferico (Peripherally Inserted Central Venous Catheter, PICC) è stato riconosciuto, negli ultimi decenni, come un dispositivo di accesso vascolare efficace e sicuro determinando un aumento costante del suo utilizzo.<sup>1,2</sup> Il PICC è raccomandato per i pazienti sottoposti a chemioterapia, trasfusioni di sangue frequenti, Nutrizione Parenterale Totale (NPT) o antibioticoterapia.<sup>2-4</sup> Rispetto al dispositivo di accesso venoso centrale ad inserzione centrale (Central Venous Access Device, CVAD) è associato a complicanze peri procedurali e sistemiche ridotte<sup>2-5</sup> come lo pneumotorace iatrogeno o l'embolia gassosa.<sup>6</sup> L'impianto di PICC coinvolge infermieri esperti e formati e può essere effettuato in ambienti esterni alle unità di terapia intensiva e alle sale operatorie, comportando un beneficio per i sistemi sanitari in termini di costi e assistenza rispetto ai CVAD.<sup>7</sup> Nonostante i numerosi vantaggi, i PICC non sono esenti da complicanze quali: infezione, irritazione venosa, trombosi e occlusione.<sup>2,6,8</sup> Le infezioni possono causare: embolia settica, endocardite infettiva, osteomielite e persino la morte.<sup>9</sup> Provocando un aumento della mortalità, del costo e della durata della degenza ospedaliera, sono una delle complicanze correlate al catetere più gravi. Tuttavia, grazie alla minore densità batterica nel sito di inserzione, il rischio di infezioni del flusso sanguigno correlate al catetere (Catheter-Related Bloodstream Infections, CRBSI) è più basso rispetto ai CVAD.<sup>10</sup> La frequente migrazione di batteri dal sito di ingresso del catetere ha indotto a sviluppare dispositivi antimicrobici<sup>11</sup> che hanno comportato una riduzione delle infezioni, soprattutto nei pazienti immunocompromessi e critici.<sup>12,13</sup> La trombosi associata al catetere (Catheter-Related Venous Thrombosis, CRT), altra complicanza tipica da impianto, può causare la perdita dell'accesso vascolare nel 30% dei casi prima del completamento dell'iter diagnostico terapeutico e danni al sistema vascolare. In alcuni casi la CRT può portare gravi conseguenze come l'embolia polmonare o la sindrome post-trombotica (14,15). In una metanalisi in cui si confrontavano pazienti portatori di PICC con pazienti portatori di CVAD, i primi erano associati a un rischio di 2,5 volte superiore di sviluppare trombosi venosa ma non embolia polmonare, specie nei pazienti con cancro e malattie critiche.<sup>7</sup> L'evento trombotico è causato dai meccanismi legati alla triade di Virchow (stasi, danno endoteliale e stato ipercoagulativo) attribuibile al danno fisico causato dal catetere (lesione dell'intima), all'impatto delle variazioni emodinamiche sulla parete vascolare (velocità del flusso sanguigno) e all'aumento dei livelli piastrinici.<sup>5</sup> Infatti, l'inserimento del catetere porta a un danno endoteliale e l'utilizzo del PICC ha un impatto notevole sulla determinazione del flusso sanguigno e della stasi.<sup>16</sup> Poiché l'incidenza dei casi di CRT è estremamente variabile (1,6% - 71,9%)<sup>7,17-21</sup> così come i tassi di infezione,<sup>22</sup> questa scoping review è stata condotta per individuare le variabili implicate nei loro meccanismi di sviluppo, identificando i fattori di sviluppo delle complicanze post-impianto dei PICC, correlati o meno al paziente.

## Materiali e Metodi

È stata condotta una revisione della letteratura sui fattori che causano CRBSI e CRT. Per la stesura del report sono state seguite le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for scoping review.<sup>23</sup>

Sono stati inclusi articoli primari e secondari che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: i) studi su pazienti adulti di ogni sesso; ii) studi pubblicati negli ultimi dieci anni; iii) studi con full

text disponibile, senza limiti per la lingua; iv) studi che mostravano correlazioni alla comparsa di complicanze quali CRBSI, CLABSI e CRT; v) revisioni sistematiche, metanalisi, studi di coorte, studi caso controllo, studi randomizzati e controllati.

Non sono stati presi in considerazione: i) studi su neonati o pazienti pediatrici; ii) studi comparativi tra PICC e CVAD; iii) studi nel setting dell'urgenza/emergenza; iv) studi case report.

Sono state interrogate le banche dati biomediche: PubMed, CINAHL, Scopus e Web of science. È stato applicato un filtro temporale di dieci anni. Non sono stati applicati altri filtri alla ricerca.

Il quesito di ricerca della scoping valuta i principali fattori coinvolti nell'insorgenza di CRBSI e CRT. La domanda di ricerca è stata implementata secondo il modello PIO (patient/population, intervention, outcome).

È stata utilizzata la combinazione dei criteri booleani AND e OR. Ogni termine della stringa è stato ricercato in tutti i campi. La query utilizzata per le banche dati consultate è: ((Peripherally inserted central catheter OR PICC) AND adult patient) AND (PICC management OR PICC insertion OR peripherally inserted central catheter insertion OR peripherally inserted central catheter management) AND (thrombosis OR infection OR MARS OR CRBSI OR CABS OR CLABSI OR occlusion).

I risultati ottenuti dalla stringa di ricerca sono stati caricati sul software Rayyan.<sup>24</sup> Dopo la rimozione dei duplicati, due ricercatrici (SP) e (ALV) hanno selezionato gli studi per titolo e per abstract in maniera indipendente, secondo i criteri di ammissibilità. Eventuali disaccordi tra i revisori sono stati risolti prima con una discussione e poi, se necessario, attraverso l'arbitrio di un terzo revisore (FM). Gli abstract che non fornivano sufficienti informazioni su criteri di inclusione ed esclusione, sono stati valutati nel testo completo. L'autore corrispondente è stato contattato nel caso in cui fosse necessario ottenere dati non inclusi nel report pubblicitario. Gli outcome presi in considerazione per la revisione sono stati: CRBSI, CLABSI e CRT.

Per gli articoli che hanno superato la selezione, sono stati estratti i seguenti dati: i) autore; ii) anno; iii) titolo; iv) popolazione e numerosità campionaria; v) metodologia e disegno dello studio; vi) outcome; vii) risultati. tutte le informazioni sopracitate hanno permesso la creazione di tabelle di sintesi, come riportato nei *Materiali Supplementari, Tabella 1*. La valutazione della qualità è stata fatta da due ricercatrici (SP e ALV) in maniera indipendente. I disaccordi sono stati risolti da un terzo autore (FM). Sono stati utilizzati gli strumenti del Joanna Briggs Institute,<sup>25</sup> incluse le Critical appraisal tools per: randomized controlled trial, cohort studies, case control studies, systematic review and research synthesis.<sup>26-29</sup> Il cut-off minimo stabilito per includere gli articoli nella valutazione qualitativa è stato del 70%.

## Risultati

Nel mese di aprile 2024 sono stati individuati 1063 articoli senza restrizioni temporali e 673 con un criterio temporale di 10 anni, provenienti dalle seguenti banche dati: PubMed (430), CINAHL (75), Scopus (52) e Web of science (116). Dopo la rimozione dei duplicati, il numero totale di articoli è sceso a 495. Successivamente, applicando criteri di inclusione ed esclusione sulla base di titolo e abstract, sono stati eliminati 433 articoli, lasciandone 62 tutti disponibili in full text. Dopo un'ulteriore valutazione, 40 articoli sono stati esclusi poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione, portando a un totale di 22 articoli selezionati. Infine, con l'analisi qualitativa, sono stati esclusi altri 3 articoli, per un totale di 19 articoli inclusi nella revisione finale. Maggiori dettagli in Figura 1.<sup>30</sup>

Gli studi inclusi comprendono nove studi di coorte, due studi di prevalenza, quattro revisioni sistematiche (tre con metanalisi), uno studio caso controllo e tre trial randomizzati.

Quattro studi sono stati condotti in Cina, due in Corea del sud, due in Australia, quattro in America, uno in Canada e uno in Giappone. La dimensione campionaria andava da 120 a 23088 pazienti. In dodici studi l'outcome primario era la trombosi venosa, in nove erano CRBSI o CLABSI. Lo studio di coorte retrospettivo di Sharp e colleghi ha esaminato l'effetto del rapporto catetere-vena catheter to vein ratio (CVR) sui tassi di CRT. I risultati mostrano 39 casi di trombosi (1,6%). Un cut off CVR del 45% si è rivelato predittivo di trombosi e il rischio è aumentato con l'incremento del CVR (RR 2,30; IC95%:1,202- 4,383;  $p=0,01$ ). Un cut off CVR del 33% o del 45% non ha mostrato risultati statisticamente significativi nei pazienti con patologie infettive o non maligne. Gli autori suggeriscono che un CVR < 45% nei pazienti affetti da cancro può ridurre il rischio trombotico.<sup>20</sup> Lo studio di Ballard e colleghi del 2016 ha valutato la correlazione tra posizione della punta dei CVAD, refertata da radiologi abilitati, e Trombosi Venosa Profonda (TVP). Le distanze tra punta del catetere e la carena sono state divise in quattro categorie: atrio destro, giunzione cavo-atriale, zona prossimale della vena cava superiore e vena succlavia/anonima. I risultati hanno mostrato 18 casi di trombosi. L'analisi ha mostrato come il rischio trombotico aumenti con il progressivo posizionamento periferico della punta del catetere.<sup>31</sup> Nel loro studio, Sheng e colleghi hanno valutato l'efficacia

della tunnelizzazione durante l'inserzione dei PICC rispetto al metodo convenzionale. Il gruppo sperimentale ha avuto una riduzione della frequenza cumulativa delle complicanze (18,6% vs 30,5%;  $p<0,01$ ). La CRBSI si è verificata nel 3% del gruppo sperimentale e nel 7,1% del gruppo di controllo. Sono stati rilevati 11 episodi di trombosi venosa nel gruppo sperimentale (3,3%) rispetto a 28 (8,3%) del gruppo controllo.<sup>32</sup> Jia Li e colleghi, con un RCT hanno indagato se lunghezze diverse del tunnel sottocutaneo potessero incidere su complicanze precoci e tardive dell'impianto quali: trasudazione della ferita, spostamento del catetere e infezione della linea centrale. Il campione è stato diviso in 5 gruppi in base alla lunghezza del tunnel (0, 3, 4, 5, 6 cm). I risultati hanno dimostrato che tunnel di lunghezza maggiore erano associati a una permanenza superiore del PICC e minori complicanze. Tuttavia, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda infezioni o trombosi.<sup>33</sup> Chopra e colleghi, in uno studio di coorte hanno valutato l'associazione tra scambio di PICC e CRT. Lo studio ha coinvolto 23.010 pazienti, 589 dei quali avevano ricevuto uno scambio di PICC per dislocazione o occlusione del catetere. Il 2,1% ha manifestato CRT. Lo scambio del PICC è stato associato a un rischio trombotico doppio rispetto ai pazienti senza scambio del PICC (HR 1,98; IC95%:1,37-2,85).<sup>34</sup> Nello studio effettuato da Chopra nel 2017, era stata creata una scala di previsione del rischio di CRT. I fattori di rischio identificati erano: pregressa storia di trombosi, PICC multi-lume, cancro, presenza di un altro CVAD, conteggio dei Globuli Bianchi (GB) >12.000. Per la

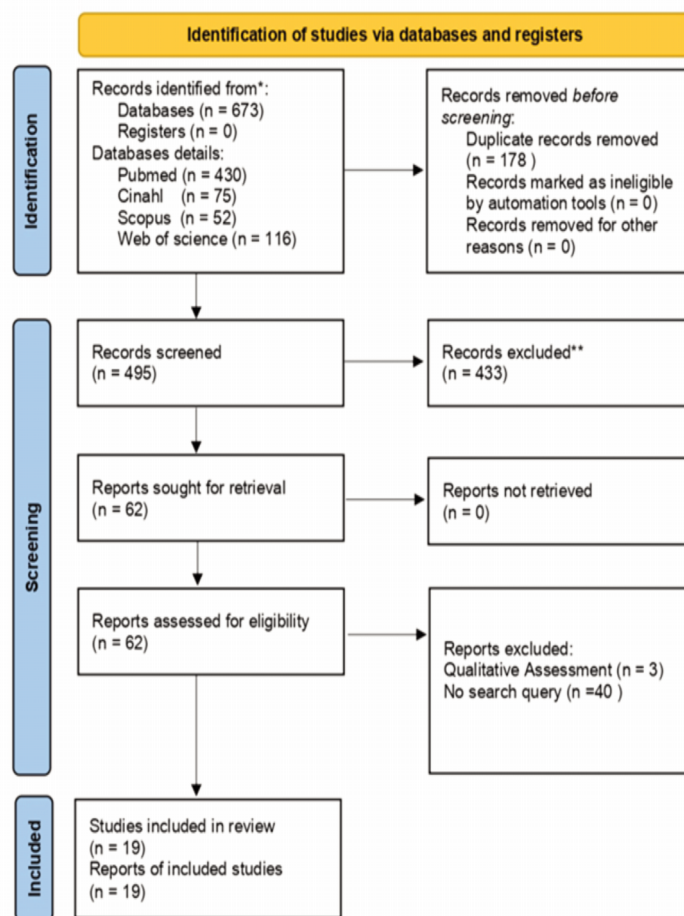


Figura 1. Prima Flow Diagram.



creazione dello score si era assegnato un punteggio a ciascun fattore in base ai coefficienti di regressione. La classificazione del rischio era fortemente associata allo sviluppo di trombosi, con OR=1,68 (IC95%:1,19-2,37), 2,90 (IC95%:2,09-4,01) e 5,20 (IC95%:3,65-7,42) per il rischio classi II, III e IV.<sup>35</sup> Il valore predittivo dei GB su rischio trombotico legato al PICC, però, è stato messo in discussione da uno studio di Cardoso del 2023. Sono stati analizzati sette database per identificare l'associazione tra i valori di alcuni biomarcatori e l'insorgenza di TVP. Sono stati identificati solo alti valori di D-dimero (0,37 µg/ml; IC95%: 0,02-0,72; p=0,04) e le piastrine (8,76 x 109/L; IC95%: 1,62-15,91; p=0,02) come associati al rischio di TVP.<sup>36</sup> Nello studio di coorte di Qiu e colleghi, sono stati inclusi 510 pazienti oncologici ed è stato dimostrato come il tasso di CRT del gruppo di dislocazione spontanea del PICC era più alto rispetto al gruppo senza dislocazione (RR=17,46; IC95%: 8,29-36,82; p = 1,09x10<sup>-17</sup>). Cinque fattori di rischio predisponivano alla dislocazione: cancro polmonare primario e metastatico, radioterapia toracica, tosse vigorosa e vomito grave.<sup>37</sup> L'associazione tra il taglio dei PICC e l'insorgenza di trombosi è stata analizzata nello studio condotto da Steele e colleghi. I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base all'alterazione del PICC in seguito al taglio dello stesso. È stata riscontrata una differenza significativa relativa alla presenza di trombosi tra i 2 gruppi (9,8% vs 1,95%; p<0,001).<sup>38</sup> Una revisione condotta da Balsorano e colleghi nel 2019 ha definito il tasso effettivo di CRT in pazienti in cui l'inserimento è stato effettuato seguendo le recenti evidenze scientifiche di buona pratica quali: inserimento eco guidato, scelta appropriata della dimensione del catetere vascolare e verifica corretta della posizione della punta del catetere. I risultati hanno mostrato una frequenza ponderata della TVP del 2,4% (IC95%:1,5-3,3), con valori inferiori rispetto alla metanalisi di Chopra e colleghi.<sup>7,39</sup> Uno studio di coorte condotto da Mo Koo e colleghi ha indagato l'associazione tra lo sviluppo di TVP in pazienti portatori di PICC e il sistema del gruppo sanguigno ABO. È stato rilevato un aumento del rischio trombotico nei pazienti con gruppo sanguigno B (RR 2,13; IC95%: 1,19-3,82; p<0,011).<sup>40</sup> Un RCT condotto su 120 pazienti con tumori solidi, ha esaminato l'efficacia dell'esercizio di presa della mano utilizzando una palla elastica nel prevenire la CRT. I partecipanti sono stati reclutati e assegnati casualmente nel gruppo esercizio e nel gruppo di controllo. L'incidenza di trombosi nel gruppo esercizio è stata inferiore a quella del gruppo di controllo in 3 momenti temporali definiti (tutti p<0,05).<sup>41</sup> Per valutare l'impatto del tunneling sottocutaneo sul posizionamento del PICC in termini di CLABSI, Kim e colleghi hanno condotto uno studio retrospettivo su pazienti impiantati con tecnica di tunnelizzazione o con tecnica convenzionale. La CLABSI si è dimostrata significativamente inferiore dopo il tunneling rispetto alla tecnica convenzionale (HR= 0,328; IC95%:0,149-0,721).<sup>42</sup> Nello studio di Herc è stato creato uno strumento di previsione del rischio di CLABSI con l'identificazione di sei fattori. Dei 23.088 pazienti che avevano ricevuto PICC durante il periodo di studio, 1,1% avevano sviluppato una CLABSI. I fattori di rischio includevano la presenza al momento del posizionamento del PICC di: cancro ematologico, CLABSI entro tre mesi dall'inserimento del PICC, PICC multi-lume, tumori solidi con chemioterapia in corso, NPT e la presenza di un altro CVAD.<sup>43</sup> In uno studio di coorte su 746 pazienti con PICC, la CRBSI si è verificata in 58 pazienti (6,2%) ed era associata al numero di lumi, chemioterapia e durata della degenza ospedaliera. Inoltre, la chemioterapia, la presenza di diabete e l'età avanzata erano correlati all'aumento della mortalità.<sup>44</sup> Dalla revisione sistematica con metanalisi effettuata da Kramer e colleghi nel 2017, è emerso che i casi di CLABSI nei pazienti con PICC antimicrobici è stata dello 0,2% (IC95%:0,0-0,5) mentre nei cateteri antimicrobici è stata del 5,3% (IC95%: 2,6-

8,8). Nessuna differenza significativa nel RR è stata evidenziata tra il rivestimento minociclina-rifampicina e clorexidina.<sup>45</sup> Nello studio caso controllo effettuato da Kim MD è stata analizzata il rischio di CRBSI associato a precedenti posizionamenti di CVAD. L'analisi multivariata conferma l'aumentato rischio (OR 2,48; IC95%:1,36-4,53). Con l'aumento del numero dei precedenti inserimenti di PICC, i tassi di infezione aumentano gradualmente: 3,5% nessun posizionamento; 7,6% un posizionamento; 9,9% due o più posizionamenti.<sup>46</sup> Kurata e colleghi hanno effettuato uno studio di coorte per indagare se l'utilizzo della colla cianoacrilica fosse associata a una diminuzione delle infezioni. I risultati hanno mostrato come la rimozione del PICC per sospetta infezione fosse più alta nel gruppo di controllo (9,1%) che in quello sperimentale (3,2%; p=0,03). Tuttavia, i casi di infezione confermata non differivano tra i due gruppi.<sup>47</sup> La revisione sistematica effettuata da Coyne e colleghi ha analizzato vari fattori coinvolti nello sviluppo di CRBSI, non connessi al paziente. I risultati della revisione raggruppano i determinanti in fattori legati a: scelta del dispositivo vascolare, inserzione, cura e management.<sup>22</sup> La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata effettuata da due ricercatrici in maniera indipendente secondo il modello JBI critical appraisal tool.<sup>25</sup>

## Discussione

L'obiettivo principale di questa scoping review era quello di indagare i fattori connessi alle complicanze associate al management o all'inserimento dei PICC quali CRBSI, CLABSI e CRT. L'intervallo dei tassi di trombosi tra gli studi variava dall'1,6% al 71,9% a causa dell'eterogeneità dei contesti di indagine, dei setting clinici o delle differenti definizioni di trombosi (sintomatiche o asintomatiche).<sup>7,17-21</sup> Anche l'incidenza di CRBSI variava da 0,47 a 4,79 giorni catetere.<sup>22</sup> Sulla base dei risultati degli studi inclusi, abbiamo distinto le variabili coinvolte nello sviluppo di TVP in quattro fattori: quelli correlati all'impianto e al dispositivo; quelli correlati al paziente; quelli correlati alla terapia e quelli correlati all'operatore.

I risultati hanno confermato l'associazione tra il rapporto catetere-vena e la CRT e determinato che, un utilizzo di un cut off < 45%, è utile a prevenire il rischio di trombosi in pazienti affetti da cancro, come sostenuto anche dagli Infusion Therapy Standard of Practice.<sup>20,48</sup> Il flusso sanguigno, la cui stasi è uno dei meccanismi alla base della triade di Virchow, dipende infatti dalle dimensioni del catetere e della vena. Nel modello meccanicistico, Nifong e Mcdevitt hanno dimostrato che il PICC può ostacolare fino all'93% il flusso sanguigno, creando le condizioni per lo sviluppo di trombosi.<sup>16</sup> Un secondo elemento coinvolto nell'eziologia trombotica è la posizione della punta del catetere. Più il posizionamento è distale rispetto l'atrio destro o la giunzione cavo atriale, più l'incidenza di CRT aumenta perché la maggiore portata del flusso sanguigno in prossimità dell'atrio determina una maggiore miscelazione tra i farmaci lesivi e il sangue.<sup>31</sup> Tuttavia, anche dopo un corretto posizionamento, lo spostamento spontaneo del PICC può bloccare il flusso sanguigno venoso causando lesioni intimi e inducendo CRT. I risultati dello studio di coorte di Qiu e colleghi hanno evidenziato cinque fattori responsabili della dislocazione spontanea del catetere: cancro polmonare primario, cancro polmonare metastatico, radioterapia toracica, tosse vigorosa e vomito grave.<sup>37</sup> L'utilizzo della colla cianoacrilica per il fissaggio del catetere riduce la migrazione della punta e la formazione di trombosi come dimostrato da Kurata e colleghi (spostamento di 8,2 mm nel gruppo sperimentale e di 15 mm nel gruppo di controllo).<sup>47</sup> Anche la creazione del tunneling sottocutaneo può ridurre le complicanze



correlate al PICC come la dislocazione spontanea e la trombosi. Come evidenziato nello studio di Sheng, la creazione del tunnel permette di migliorare il CVR, lasciando il punto di uscita del catetere nel terzo medio del braccio. I risultati del suo RCT hanno evidenziato una significativa riduzione della CRT tra i due gruppi (3,3% vs 7,1%;  $p=0,21$ ).<sup>32</sup> Tuttavia, poiché non esiste un consenso basato sull'evidenza di una lunghezza ottimale del tunnel sottocutaneo, nell'RCT condotto da Li e colleghi, sono stati divisi 5 gruppi di pazienti in base alla lunghezza del tunnel: 0,3,4,5,6 cm. Solo il gruppo da 6 cm ha avuto un tasso ridotto statisticamente significativo di spostamento del catetere ( $p=0,005$ ).<sup>33</sup> Un altro elemento coinvolto nell'insorgenza delle trombosi è stato il riposizionamento del PICC dopo scambio del catetere. I risultati dello studio di coorte di Chopra evidenziano che l'incidenza di trombosi è maggiore nei soggetti sottoposti a scambio rispetto a quelli non sottoposti a scambio (3,6% vs 2,0%;  $p<0,001$ ), con un rischio di trombosi doppio (HR 1,98; IC95%: 1,37-2,85). Il rischio della trombosi dopo scambio del PICC è stato secondo in ordine di grandezza solo rispetto ai lumi del dispositivo, con i dispositivi a doppio e triplo lume associati a un rischio di trombosi maggiore (HR 2,06; IC95%: 1,59-2,66 e HR 2,31; IC95%: 1,6-3,33). Il danneggiamento dell'intima del vaso in seguito allo spostamento del PICC e il contatto diretto del filo durante il riposizionamento sono alla base dell'aumento dell'infiammazione e dell'aumento del rischio trombotico.<sup>34</sup> Il numero dei lumi del PICC viene segnalato anche nello score di Chopra e colleghi come uno dei cinque fattori per prevedere il rischio di insorgenza trombotica.<sup>35</sup>

I risultati degli studi identificano, inoltre, vari fattori dipendenti dal paziente e dalle sue patologie coinvolti nell'aumento del rischio trombotico. La metanalisi condotta da Cardoso consente l'identificazione di biomarcatori plasmatici che riflettono l'attivazione del sistema sanguigno e le conseguenti complicanze. La CRT era associata a valori di D-dimero più alti (0,37  $\mu\text{g/ml}$ ; IC95%: 0,02-0,72;  $p=0,04$ ) e piastrine più alti ( $8,76 \times 10^9/\text{L}$ ; IC95%: 1,62-15,91;  $p=0,02$ ).<sup>36</sup> La conta dei GB  $>12.000$ , la storia di pregressa TVP,<sup>34,35</sup> la presenza di tumore attivo<sup>34,35,37,40,48</sup> e l'esistenza di un altro CVAD al momento dell'impianto<sup>35</sup> sono i risultati degli altri fattori predittivi di trombosi secondo il MRS. Inoltre, anche il gruppo sanguigno ha implicazioni nel rischio di genesi della trombosi. Una metanalisi di Dentali e colleghi ha evidenziato che i pazienti con gruppo sanguigno diverso da 0 avevano il doppio della possibilità di sviluppare una trombosi venosa (OR 2,8; IC95%: 1,83-2,37;  $p<0,00001$ ).<sup>49</sup> In uno studio di coorte condotto per esaminare l'associazione specifica tra CRT e ABO, è emerso che il gruppo sanguigno B era un fattore di rischio per lo sviluppo di trombosi venosa nei pazienti con PICC.<sup>40</sup> I nostri risultati mostrano che il rischio trombotico è maggiore nei pazienti con cancro attivo o che effettuano chemioterapia<sup>34,36</sup> e radioterapia toracica.<sup>37</sup> I risultati di uno studio sull'efficacia dell'esercizio di presa di una palla elastica per 3 settimane per prevenire la CRT, mostra come l'incidenza di trombosi è inferiore nei 2 gruppi di esercizi rispetto al gruppo di controllo. Lo studio mostra un miglioramento anche dei parametri del flusso sanguigno della vena ascellare nel gruppo sperimentale.<sup>41</sup>

L'inserimento eco guidato,<sup>14</sup> l'elettrocardiogramma intracavitario,<sup>50</sup> la corretta scelta del CVR e il metodo di inserimento nella zona ZIM<sup>51</sup> hanno un ruolo cruciale nel ridurre l'incidenza trombotica. I risultati sull'incidenza dei tassi trombotici di una metanalisi che ha incluso solo studi in cui l'inserzione era effettuato secondo guida ecografica, scelta della dimensione appropriata del catetere e corretta verifica della posizione della punta mostrano una frequenza ponderata del 2,4%.<sup>39</sup>

L'analisi degli studi inclusi ha consentito, inoltre, di correlare

le CRBSI alla tipologia di dispositivo impiantato, ma anche alla fase di impianto, al management e al paziente stesso. L'impatto della tunnelizzazione sull'incidenza delle infezioni è stato indagato da tre diversi articoli.<sup>32,33,42</sup> I risultati mostrano che le CLABSI si sono mostrate significativamente inferiori nel gruppo sperimentale rispetto al convenzionale (8/6972 giorni catetere e 28/7574 giorni catetere;  $p=0,414$ ; HR= 0,328; IC95%: 0,149-0,721).<sup>42</sup> Come riportato da Jia Li, le linee guida dell'Infusion Nursing Society suggeriscono che i cateteri tunnelizzati sono associati a una diminuzione delle infezioni correlate al catetere.<sup>33,48</sup> L'eziopatogenesi è la migrazione di microrganismi lungo il catetere.<sup>52</sup> Inoltre, l'utilizzo di PICC con rivestimento antimicrobico è associato a una riduzione significativa delle CLABSI<sup>22</sup> come anche riportato dai risultati della metanalisi di Kramer (RR 0,29; IC95%: 0,10-0,78). Il tipo di rivestimento (clorexidina piuttosto che minociclina o rifampicina) non erano associati a differenze significative.<sup>45</sup> L'utilizzo della colla cianoacrilica, utilizzata per fissare e stabilizzare i cateteri, è efficace nel prevenire le infezioni. Tuttavia, i risultati dello studio di coorte di Kurata e colleghi confermano una minore rimozione del catetere nel gruppo sperimentale per sospetta infezione dello stesso ma non mostrano una differenza laboratoristica di infezione tra i due gruppi.<sup>47</sup> Inoltre, i risultati dello studio di Kim MD hanno evidenziato come fattore indipendentemente connesso alle infezioni un pregresso posizionamento di PICC (OR 2,48; IC95%: 1,36-4,53). I tassi aumentano parimenti con la frequenza dei precedenti posizionamenti (3,5% senza precedente posizionamento, 7,6% con un posizionamento, 9,9% due o più posizionamenti).<sup>46</sup> La presenza di un catetere venoso centrale al momento del posizionamento è stata, ugualmente, associata ad aumento del rischio di infezione.<sup>43</sup> Questo fattore, insieme al numero di lumi del PICC è inserito in un modello per prevedere l'infezione del flusso sanguigno associata alla linea centrale.<sup>43</sup> I risultati di altri due studi si pongono a conferma di questo risultato.<sup>22,44</sup> Patologie o terapie del paziente quali cancro ematologico, chemioterapia, NPT,<sup>43</sup> l'età avanzata<sup>46</sup> o una pregressa CLABSI<sup>43</sup> sono risultati statisticamente rilevanti. Inoltre, i risultati della revisione sistematica sui fattori non correlati al paziente, indicano che una tecnica di Seldinger modificata e una corretta posizione della punta prevengono la comparsa delle infezioni mentre il ritardo nella cura o un tempo di permanenza più lungo ne favoriscono la comparsa.<sup>22</sup>

## Conclusioni

Questa scoping review ha evidenziato molteplici fattori associati alla genesi di CRBSI e CRT. Dalla revisione è emerso che l'incidenza di tali complicanze dipende da variabili legate sia all'impianto e alla gestione del catetere, sia alle caratteristiche cliniche dei pazienti. I fattori più rilevanti includono: tecnica di inserzione, scelta del dispositivo, rapporto catetere-vena e condizioni cliniche del paziente. Per prevenire le complicanze, è necessario adottare le migliori pratiche durante l'inserimento e il management, quali l'utilizzo di tecniche di tunnelizzazione, il monitoraggio del rapporto vena/catetere e la scelta del numero di lumi del catetere. È stata, inoltre, confermata l'efficacia dell'utilizzo di dispositivi antimicrobici e della colla cianoacrilica per la stabilizzazione del catetere. In conclusione, la gestione ottimale del PICC richiede un approccio multidisciplinare e personalizzato che tenga conto dei fattori di rischio specifici di ogni paziente. Servono ulteriori studi per valutare l'impatto dell'esperienza degli operatori sanitari sugli outcome clinici e per perfezionare le strategie preventive volte a ridurre l'incidenza di complicanze.

## Bibliografia

1. Chopra V, Fallouh N, McGuirk H, et al. Patterns, risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults: A nested case-control study. *Thromb Res* 2015;135: 829-34.
2. Moran J, Colbert CY, Song J, et al. Screening for novel risk factors related to peripherally inserted central catheter-associated complications. *J Hosp Med* 2014;9:481-9.
3. Wang G, Li Y, Wu C, et al. The clinical features and related factors of PICC-related upper extremity asymptomatic venous thrombosis in cancer patients: A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19409.
4. Webster J, Larsen E, Marsh N, et al. Chlorhexidine gluconate or polyhexamethylene biguanide disc dressing to reduce the incidence of central-line-associated bloodstream infection: a feasibility randomized controlled trial (the CLABSI trial). *J Hosp Infect* 2017;96:223-8.
5. Hao N, Xie X, Zhou Z, Li J, Kang L, Wu H, et al. Nomogram predicted risk of peripherally inserted central catheter related thrombosis. *Sci Rep* 2017;7:6344.
6. Song X, Lu H, Chen F, et al. A longitudinal observational retrospective study on risk factors and predictive model of PICC associated thrombosis in cancer patients. *Sci Rep* 2020;10: 10090.
7. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2013;382:311-25.
8. Zhu Y, Li D, Li Y, Cai W. Predictive Model for PICC Occlusion Risk for Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Clinical Study. *Altern Ther Health Med* 2023;29:278-85.
9. Chan RJ, Northfield S, Larsen E, et al. Central venous Access device SeCurement And Dressing Effectiveness for peripherally inserted central catheters in adult acute hospital patients (CASCADE): a pilot randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:458.
10. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 2005;128:489-95.
11. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004;30:62-7.
12. Hockenhull JC, Dwan KM, Smith GW, et al. The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infections: A systematic review. *Crit Care Med* 2009;37:702-12.
13. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, et al. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, curatore. Cochrane Database Syst Rev* 2016;2018:14651858.
14. Hughes ME. PICC-related thrombosis: pathophysiology, incidence, morbidity and the effect of ultrasound-guided placement technique on occurrence in cancer patients. *J Assoc Vascular Access* 2011;16:8-18.
15. Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis. *Blood* 2017;129:2727-36.
16. Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. *Chest* 2011;140:48-53.
17. Pittiruti M, Brutti A, Celentano D, et al. Clinical experience with power-injectable PICCs in intensive care patients. *Crit Care Lond Engl* 2012;16:R21.
18. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein JI, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010;256:312-20.
19. Zochios V, Umar I, Simpson N, Jones N. Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)-related thrombosis in critically ill patients. *J Vasc Access* 2014;15:329-37.
20. Sharp R, Carr P, Childs J, et al. Catheter to vein ratio and risk of peripherally inserted central catheter (PICC)-associated thrombosis according to diagnostic group: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e045895.
21. Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med* 2015;128:722-38.
22. Coyne E, Jose J. An integrative review on non-patient related factors of peripherally inserted central catheter (PICC) infections in hospitalised adult patients. *Aust J Cancer Nurs* 2017;18:26-36.
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73.
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
25. Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
26. Moola S, Munn Z, Sears K, et al. Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute's approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:163-9.
27. Barker TH, Stone JC, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth* 2023;21:494-506.
28. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:132-40.
29. Munn Z, Moola S, Lisy K, et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:147-53.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
31. Ballard DH, Samra NS, Gifford KM, et al. Distance of the internal central venous catheter tip from the right atrium is positively correlated with central venous thrombosis. *Emerg Radiol* 2016;23:269-73.
32. Sheng Y, Yang LH, Wu Y, et al. Implementation of tunneled peripherally inserted central catheters placement in cancer patients: a randomized multicenter study. *Clin Nurs Res* 2024;33:19-26.
33. Li J. A randomized controlled trial to compare peripherally inserted central catheter tunnel lengths in adult patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2023;27:295-304.
34. Chopra V, Kaatz S, Grant P, et al. Risk of venous thromboembolism following peripherally inserted central catheter exchange: an analysis of 23,000 hospitalized patients. *Am J Med* 2018;131:651-60.
35. Chopra V, Kaatz S, Conlon A, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1951-62.

36. Cardoso PC, Rabelo-Silva ER, Martins Bock P, et al. Biomarkers associated with thrombosis in patients with peripherally inserted central catheter: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023;12:4480.
37. Qiu XX, Guo Y, Fan HB, Shao J, Zhang XB. Incidence, risk factors and clinical outcomes of peripherally inserted central catheter spontaneous dislodgment in oncology patients: a prospective cohort study. *Int J Nurs Stud* 2014;51:955-63.
38. Steele D, Norris CM. Cutting peripherally inserted central catheters may lead to increased rates of catheter-related deep vein thrombosis. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc* 2014;37:466-72.
39. Balsorano P, Virgili G, Villa G, et al. Peripherally inserted central catheter-related thrombosis rate in modern vascular access era-when insertion technique matters: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* 2020;21:45-54.
40. Koo CM, Vissapragada R, Sharp R, et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol* 2018;91:20170560.
41. Liu K, Zhou Y, Xie W, et al. Handgrip exercise reduces peripherally-inserted central catheter-related venous thrombosis in patients with solid cancers: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2018;86:99-106.
42. Kim IJ, Shim DJ, Lee JH, et al. Impact of subcutaneous tunnels on peripherally inserted catheter placement: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol* 2019;29:2716-23.
43. Herc E, Patel P, Washer LL, et al. A model to predict central-line-associated bloodstream infection among patients with peripherally inserted central catheters: the MPC Score. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:1155-66.
44. Lee JH, Kim ET, Shim DJ, et al. Prevalence and predictors of peripherally inserted central catheter-associated bloodstream infections in adults: A multicenter cohort study. *PloS One* 2019;14:e0213555.
45. Kramer RD, Rogers MAM, Conte M, et al. Are antimicrobial peripherally inserted central catheters associated with reduction in central line-associated bloodstream infection? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2017;45:108-14.
46. Kim K, Kim Y, Peck KR. Previous peripherally inserted central catheter (PICC) placement as a risk factor for PICC-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2020;48:1166-70.
47. Kurata Y, Ohira G, Hayano K, et al. Peripherally inserted central catheter securement with cyanoacrylate glue and bloodstream infection: A retrospective cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2024;48:215-23.
48. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice, 8th Edition. *J Infus Nurs* 2021;44:S1-224.
49. Dentali F, Sironi A, Ageno W, et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:535-48.
50. Kleidon TM, Horowitz J, Rickard CM, et al. Peripherally inserted central catheter thrombosis after placement via electrocardiography vs traditional methods. *Am J Med* 2021;134:e79-88.
51. Dawson RB. PICC Zone Insertion Method™ (ZIM™): a systematic approach to determine the ideal insertion site for pices in the upper arm. *J Assoc Vascular Access* 2011;16:156-60.
52. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:765-87.

*Materiale supplementare online*

*Tabella 1. Tabella estrazioni dati: caratteristiche e principali risultati degli studi inclusi nella revisione della letteratura.*

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: non applicabile.

Disponibilità di dati e materiali: tutti i dati analizzati in questo studio sono disponibili nel presente articolo.

Ricevuto: 2 April 2025. Accettato: 21 Luglio 2025.

*This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).*

©Copyright: the Author(s), 2025

Licensee PAGEPress, Italy (on behalf of ANIARTI, Italy).

Scenario 2025; 42:635

doi:10.4081/scenario.2025.635

*Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.*