

## **Impatto di Dabigatran e Warfarin sulla funzione cognitiva in pazienti con fibrillazione atriale: risultati del trial GIRAF**

Oltre al rischio cardioembolico, è noto come la fibrillazione atriale (FA) si associ ad un'aumentata incidenza di demenza. Uno dei meccanismi fisiopatologici ipotizzati alla base di questo riscontro consiste nell'insorgenza di eventi ischemici cerebrali silenti. D'altra parte, non è chiaro il ruolo della terapia anticoagulante nella prevenzione del declino cognitivo. Infatti, se alcuni studi non hanno dimostrato un'associazione fra il trattamento ed una riduzione del declino cognitivo, altri dati sembrano invece indicare un maggior rischio di demenza in presenza di un subottimale tempo in range terapeutico (TTR) in warfarin o in caso di latenza di avvio della terapia stessa. Anche per quanto riguarda il tipo di farmaco non vi sono dati univoci, considerando che alcuni studi osservazionali hanno evidenziato un'uguale incidenza di demenza tra pazienti in terapia con warfarin e anticoagulanti orali diretti (DOAC), mentre altri hanno dimostrato un vantaggio con quest'ultima categoria farmacologica.

Per chiarire questo aspetto è stato condotto un trial randomizzato (GIRAF trial, NCT03061006) presentato recentemente al congresso dell'*American Heart Association*. Nel trial sono stati arruolati 200 pazienti con FA o flutter atriale di età uguale o superiore a 70 anni, con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc di almeno 2; questi soggetti sono stati randomizzati a terapia con dabigatran 110 o 150 mg bid o warfarin (con un TTR durante lo studio di 70%). Alla randomizzazione e ad un follow-up di 2 anni è stata somministrata in cieco un'ampia batteria di test cognitivi (Montreal Cognitive Assessment – MoCa-, Mini-Mental State Exam, batteria neuropsicologica con test di attenzione, memoria, linguaggio, funzioni esecutive, accuratezza e tempo di reazione).

L'analisi è stata condotta sui pazienti che hanno completato il follow-up di 2 anni, 83 nel gruppo dabigatran e 66 nel braccio in warfarin, complessivamente con un'età media di 75 anni e per la maggior parte di sesso maschile (60%). I test cognitivi condotti alla randomizzazione hanno mostrato una performance lievemente superiore nel gruppo dabigatran, mentre non sono state osservate differenze a 2 anni, eccetto un punteggio lievemente migliore al MoCA nel gruppo warfarin (P = 0.02).

Un merito di questo trial è quello di aver predisposto una batteria di test strutturata e volta ad esplorare diversi ambiti cognitivi, che potrà essere un utile riferimento anche per studi futuri.

Tuttavia, i risultati complessivi non chiariscono le incertezze in questo campo: la mancanza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi potrebbe infatti essere imputabile alla limitata numerosità campionaria e, per la stessa ragione, non è possibile escludere che il marginale vantaggio osservato nel braccio terapeutico in warfarin sia del tutto casuale. Inoltre, come affermato dallo stesso Bruno Caramelli, principal investigator e presentatore dello studio al congresso, un bias può essere conseguente al fatto che nel sottogruppo in dabigatran gli anni di scolarizzazione erano quasi il doppio rispetto al gruppo in warfarin (7 vs 4 rispettivamente), dato che influenza fortemente il test MoCA. D'altra parte, uno dei motivi per cui era atteso un beneficio nel gruppo DOAC è relativo al minor rischio di sanguinamento di questa categoria farmacologica, partendo dall'assunzione che il declino cognitivo possa essere dovuto non solo ad eventi ischemici ma anche emorragici silenti, i cosiddetti microbleeds. In quest'ottica una terapia con warfarin con un TTR ottimale può essere altrettanto valida? I trial registrativi dei DOAC non sembrano supportare questa ipotesi, ma in ogni caso va sempre considerata l'applicabilità nel mondo reale, meglio rappresentata dagli studi osservazionali.

In conclusione, i risultati di questo studio non sono conclusivi e per chiarire i meccanismi fisiopatologici e il ruolo dei farmaci anticoagulanti nella prevenzione del deterioramento mentale sono necessari studi dedicati con una maggiore numerosità campionaria, e possibilmente un riscontro strumentale con esami di neuroimaging.

Caramelli B. Dabigatran versus warfarin on cognitive outcomes in nonvalvular atrial fibrillation: results of the GIRAF trial. Presented at: AHA 2021. November 14, 2021