

Estrategias terapéuticas en LLC: eficacia y seguridad de zanubrutinib en pacientes con arritmias y riesgo hemorrágico. Informe de dos casos

Therapeutic strategies in chronic lymphocytic leukemia: efficacy and safety of zanubrutinib in patients with arrhythmias and hemorrhagic risk. Report of two cases

Felipe Casado^{1*} , Juan Marquet² , Sara Moreno³  y Javier López² 

¹Servicio de Hematología, HM Madrid, CIOCC Fundación de Investigación HM hospitales, Madrid; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ³Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Toledo, Toledo. España

Resumen

El manejo de la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha cambiado con los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi). Zanubrutinib, BTKi de última generación, se diseñó para ser más selectivo y minimizar efectos “off-target”; su perfil farmacocinético/farmacodinámico se traduce en un mejor balance de eficacia y seguridad. En este documento presentamos dos casos del estudio ALPINE (NCT03734016) que ponen de relieve el perfil de seguridad de zanubrutinib en pacientes con LLC y alto riesgo cardiovascular y hemorrágico. El primer caso es el de un varón de 67 años, con aleteo auricular y anemia hemolítica autoinmune, que mantuvo una respuesta clínica sin recurrencia de arritmias ni sangrados relevantes, pese a la hipertensión basal y la medicación concomitante. En el segundo caso se presenta un varón de 61 años con trombofilia por Factor V Leiden, antecedentes trombóticos y múltiples comorbilidades, con control eficaz de la LLC y ausencia de complicaciones hemorrágicas tras un ajuste adecuado de la anticoagulación. Estos casos apoyan la eficacia y la tolerabilidad de zanubrutinib y refuerzan su utilidad como opción terapéutica en pacientes complejos con riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica. Seguridad. Zanubrutinib. Informe de casos. Riesgo cardiovascular.

Abstract

The management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) has evolved significantly with the introduction of Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis). Zanubrutinib, a next-generation BTKi, was engineered to provide greater selectivity and reduce “off-target” effects, owing to its pharmacokinetic/pharmacodynamic profile, which offers an improved safety and efficacy profile. This report presents two illustrative cases from the ALPINE study (NCT03734016), highlighting the safety profile of zanubrutinib in CLL patients with high cardiovascular and bleeding risk. The first, a 67-year-old male with a history of atrial flutter and autoimmune hemolytic anemia, showed a sustained response without recurrence of arrhythmias or significant bleeding events despite baseline hypertension and concomitant medications. The second, a 61-year-old male with Factor V Leiden-associated thrombophilia, previous thrombotic events, and multiple comorbidities, experienced effective control of CLL without hemorrhagic complications after appropriate management of anticoagulant medication. These cases underscore the efficacy and tolerability of next-generation BTKi zanubrutinib, reinforcing its potential as a therapeutic option in complex patients with cardiovascular risk.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia. Safety. Zanubrutinib. Case report. Cardiovascular risk.

*Correspondencia:

Felipe Casado
E-mail: lfcasado@hmhospitales.com

Fecha de recepción: 14-11-2025
Fecha de aceptación: 28-05-2026
DOI: [10.24875/SANGRE.M26000092](https://doi.org/10.24875/SANGRE.M26000092)

Disponible en internet: 17-07-2026
Sangre. 2026;45(3):129-133
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2026 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El manejo de la leucemia linfocítica crónica (LLC) se ha visto revolucionado por los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTKi). Zanubrutinib es un BTKi de nueva generación, potente y altamente selectivo, diseñado de forma específica para ofrecer una mayor especificidad y potencia sobre BTK en comparación con ibrutinib y acalabrutinib^{1,2}. Su perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD), sumado a su mayor selectividad y a la reducción de los efectos fuera de diana, podría explicar su perfil de seguridad distintivo, que potencialmente implica un menor riesgo de trastornos cardiovasculares frente a agentes anteriores³. En este artículo, se analiza su perfil de seguridad a través de 2 casos ilustrativos de pacientes diagnosticados de LLC y con factores cardiovasculares de alto riesgo tratados con zanubrutinib en el estudio ALPINE (NCT03734016). Este ensayo aleatorizado de fase 3 estableció la superioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LLC recidivante/refractaria y linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP). En la **tabla 1** se muestra un resumen de las características clínicas de ambos casos.

Caso 1

Un varón de 56 años fue diagnosticado de LLC en 2008 (Rai A, Binet I), asociada a anemia hemolítica autoinmune (AHAI). El paciente también presentaba antecedentes de hipertensión y flúter auricular resuelto espontáneamente. Tras 3 años con recuento estable de leucocitos, sin síntomas relacionados con la LLC y con buena calidad de vida, el paciente presentó un descenso de las concentraciones de hemoglobina (Hb) y plaquetas. La tomografía computarizada (TC) mostró adenopatías de hasta 30 mm y esplenomegalia de hasta 160 mm. Los estudios genéticos detectaron delección de *ATM* (11q22) en el 90% de los núcleos, *IGHV* no mutado y ausencia de aberraciones del gen *TP53*. Debido al avance de la enfermedad en 2011, el paciente recibió 5 ciclos de quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. A pesar de alcanzar una respuesta completa, el paciente desarrolló un síndrome febril acompañado de descenso de las concentraciones de Hb y plaquetas. Tras excluir progresión de la enfermedad y toxicidad relacionada con el tratamiento, se sospechó AHAI con prueba de Coombs negativa. Se inició tratamiento empírico con corticoides, con una respuesta clínica favorable.

En 2019, a los 67 años, el paciente presentó múltiples adenopatías, además de esplenomegalia de 180 mm. El análisis de sangre mostró un recuento leucocitario de $345 \times 10^3/\text{mm}^3$ (98% linfocitos), Hb 5,7 g/dl y plaquetas 50.000/ μl . Los estudios genéticos se mantuvieron inalterados. Dado el avance de la LLC, el paciente fue incluido en el estudio ALPINE y aleatorizado para recibir zanubrutinib 160 mg 2 veces al día (BID), con respuesta favorable. Tras 4 meses de tratamiento, el paciente refirió molestias persistentes en el hipocondrio derecho, y la TC mostró esplenomegalia de 221 mm. Se diagnosticó un hematoma esplénico y se practicó una esplenectomía debido a anemia sintomática con requerimiento de transfusiones continuas. El fármaco no se suspendió, y no está claro si el hematoma tuvo un origen traumático.

En el último seguimiento, a finales de 2025, el paciente sigue a tratamiento con zanubrutinib, con mejoría progresiva de las concentraciones de Hb y plaquetas y reducción del recuento linfocitario, alcanzando una respuesta completa. A pesar del perfil de alto riesgo, el hematoma esplénico reciente, el uso concomitante de enalapril y la hipertensión basal, el paciente no presentó complicaciones hemorrágicas ni cardiovasculares. No se observaron arritmias ni infecciones graves durante todo el período de seguimiento, y no se notificaron nuevos episodios de hemólisis.

Caso 2

Un varón de 46 años con antecedentes médicos de trombofilia asociada al factor V Leiden, trombosis venosa profunda (TVP) y adenopatías inguinales fue diagnosticado de LLC. El paciente recibió tratamiento quimioterápico con fludarabina más ciclofosfamida. También se sometió a tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina, seguido de acenocumarol durante 3 meses alcanzando una respuesta completa. A los 61 años, presentaba varias comorbilidades, entre ellas hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión. Estaba a tratamiento con metformina, rosuvastatina, enalapril y diltiazem. El paciente también presentaba antecedentes de una nueva TVP 1 año antes, que se manejó con anticoagulación oral indefinida (acenocumarol). El hemograma mostró linfocitosis persistente (linfocitos $33 \times 10^3/\text{mm}^3$), con el resto de los parámetros sin alteraciones significativas. El aspirado de médula ósea mostró una infiltración del 83% por LLC. La TC mostró adenopatías en todas las áreas, incluido un ganglio inguinal de hasta 30 mm, y los estudios

Tabla 1. Resumen de las características clínicas y el seguimiento de los casos 1 y 2

Característica	Caso 1	Caso 2
Antecedentes clínicos	Fibrilación auricular resuelta, episodio de anemia hemolítica autoinmune	TVP recurrente
Comorbilidades destacadas	Hipertensión, flúter	Trombofilia por factor V Leiden, diabetes tipo 2, hipertensión, aterosclerosis y obesidad
Mutaciones genéticas	Delección de ATM (90%) IGHV no mutado Variantes del gen p53 y del17p no mutadas	Delección 13q. IGHV no mutado Variantes del gen p53 y del17p no mutadas
Tratamiento concomitante	Eritropoyetina, alopurinol y enalapril	Apixabán, metformina, rosuvastatina y enalapril
Fecha de inicio de zanubrutinib	Jul-2019	Oct-2018
Edad al inicio de zanubrutinib	67 años	61 años
Estadio basal	Rai IV/Binet C	Rai III/Binet B
Analítica basal: Leucocitos Linfocitos Hb Plaquetas LDH TC	346 × 10 ³ /mm ³ 98% (339 × 10 ³ /mm ³) 5,7 g/dl 50 × 10 ³ /mm ³ 263 U/l (135-250) Esplenomegalia (180 mm) Múltiples adenopatías en todas las áreas (hasta 30 mm)	33 × 10 ⁶ /mm ³ 13,1 g/dl 120 × 10 ³ /mm ³ Dentro del rango normal Sin esplenomegalia Múltiples adenopatías en todas las áreas (hasta 30 mm)
Analítica en el seguimiento (hasta 2023): Leucocitos Linfocitos Hb Plaquetas TC	33,0 × 10 ³ /mm ³ 27,4 × 10 ³ /mm ³ 16,2 g/dl; 219 × 10 ³ /mm ³ Sin adenopatías ni esplenomegalia	< 5,0 × 10 ³ /mm ³ 1,9 × 10 ³ /mm ³ 13,5 g/dl; 140 × 10 ³ /mm ³ Ganglios residuales (≤ 16 mm)
Respuesta	Remisión completa	Remisión parcial

ATM: gen de la ataxia telangiectasia mutado; Hb: hemoglobina; IGHV: gen de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; leucocitos: glóbulos blancos; linfocitos: linfocitos; plaquetas: células plaquetarias; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

genéticos mostraron delección 13q e *IGHV* no mutado, sin mutación de *TP53*.

Debido al avance de la enfermedad, se ofreció al paciente participar en el estudio ALPINE y fue aleatorizado para recibir zanubrutinib 160 mg BID. Se inició apixabán (5 mg cada 12 h) como tratamiento anticoagulante alternativo debido al alto riesgo de sangrado asociado al uso de BTKi y a la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 CYP3A4.

Desde 2018 hasta el último seguimiento en 2025, se observó una respuesta clínica favorable al tratamiento: las adenopatías disminuyeron hasta un tamaño máximo de 16 mm y los linfocitos se situaron por debajo de $2 \times 10^3/\text{mm}^3$, a pesar del mal perfil pronóstico del paciente. Asimismo, aunque el paciente presentaba antecedentes de hipertensión y otras comorbilidades, el manejo adecuado de la medicación concomitante permitió que permaneciera libre de episodios

hemorrágicos y complicaciones cardiovasculares. No se notificaron interacciones entre zanubrutinib y el tratamiento antiagregante hasta el final del seguimiento. Tampoco se notificaron efectos secundarios farmacológicos.

Discusión

El 1º caso describe a un varón de 67 años con LLC y un perfil genético de alto riesgo que respondió bien a zanubrutinib y alcanzó remisión completa sin complicaciones cardiovasculares, a pesar de presentar antecedentes de arritmia e hipertensión. El 2º caso corresponde a un varón de 61 años con LLC y varias comorbilidades, incluida hipertensión arterial, que experimentó una respuesta clínica favorable a zanubrutinib, sin episodios hemorrágicos a pesar del uso concomitante de anticoagulación. Ambos casos

ilustran cómo zanubrutinib podría inducir una respuesta hematológica segura y favorable en pacientes con LLC con un perfil genético de mal pronóstico, comorbilidades de riesgo, incluidos riesgos cardiovasculares y hemorrágicos, así como tratamientos concomitantes con un potencial sustancial de interacciones farmacológicas, siempre que se implemente un manejo farmacológico adecuado.

Los pacientes de edad avanzada con LLC presentan un mayor riesgo de hemorragia, que puede aumentar potencialmente con el tratamiento con BTKi⁴. Además, el riesgo se incrementa cuando los BTKi se combinan con fármacos anticoagulantes o antiagregantes⁴. Los defectos hemostáticos relacionados con los BTKi implican efectos sobre las vías plaquetarias, incluidas las del factor de von Willebrand-GPIIb y colágeno-GPVI, mediados por la inhibición de BTK y TEC¹. Otras comorbilidades, como la hipertensión y la fibrilación auricular (FA), son más frecuentes en pacientes de edad avanzada. También se debe mencionar que el manejo de la fibrilación auricular (FA) en pacientes con LLC se complica por el potencial de interacciones farmacológicas entre los BTKi y los anticoagulantes⁵.

Zanubrutinib es un BTKi de nueva generación diseñado para maximizar la ocupación de BTK y minimizar la inhibición de cinasas fuera de diana^{1,6}. Este fármaco de administración por vía oral ha demostrado su eficacia en el tratamiento de LLC, linfoma de la zona marginal (LZM), macroglobulinemia de Waldenström (MW) y linfoma folicular (LF), patologías cuyo tratamiento cuenta con la aprobación de la European Medicines Agency, así como en linfoma de células del manto, que ha recibido la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration. Zanubrutinib ha demostrado una eficacia superior en la LLC recidivante/refractaria frente al BTKi de 1ª generación ibrutinib^{3,7}, manteniendo un perfil favorable de seguridad cardiovascular⁸.

La mayor selectividad de zanubrutinib, así como su perfil PK/PD, se traducen en beneficios clínicamente relevantes, incluida una mejora de la flexibilidad posológica, seguridad y eficacia^{1,2}. Potencialmente, la menor inhibición fuera de diana de las cinasas de la familia Src frente al ibrutinib podría contribuir a la menor incidencia de arritmias cardíacas observada con zanubrutinib.

Aunque la literatura muestra una menor inhibición de TEC con zanubrutinib², las tasas de hemorragias mayores o de cualquier hemorragia parecen ser similares entre los inhibidores covalentes de BTK, con un 44,8% de hemorragias de cualquier grado y un 4% de

hemorragias de grado ≥ 3 notificados con el tratamiento con zanubrutinib en el estudio ALPINE³. En otras patologías tales como el LZM, un total de 23 pacientes (33,8%) recibieron agentes antitrombóticos concomitantes durante el tratamiento con zanubrutinib, sin que se observara incidencia de hemorragias mayores⁸. Además, en esos ensayos clínicos, tanto si zanubrutinib se comparó con otros fármacos como bendamustina-rituximab, se permitió la inclusión de pacientes con uso concomitante de warfarina^{8,9}.

Zanubrutinib es el único BTKi que ha demostrado menos discontinuaciones del tratamiento debido tanto al avance de la enfermedad como a acontecimientos adversos en LLC frente a ibrutinib, así como una menor incidencia de FA de grado 3^{10,11}. En el estudio ALPINE, tras una mediana de seguimiento de 42,5 meses, comparado con ibrutinib, zanubrutinib mostró una incidencia más baja de acontecimientos cardíacos graves (25,9 frente a 35,5%), acontecimientos cardíacos mortales (0 frente al 1,9%) y FA (7,1 frente al 17%), a pesar de una incidencia similar de hipertensión (27,2 frente al 25,3%)^{3,7}. Además, se notificaron 6 muertes debidas a trastornos cardíacos en pacientes tratados con ibrutinib y ninguna con zanubrutinib³. La menor incidencia de FA con zanubrutinib podría reducir la necesidad de anticoagulantes, lo cual podría facilitar el manejo farmacológico para prevenir complicaciones hemorrágicas mayores^{10,12}.

Una revisión sistemática y metanálisis en red recientes en pacientes con neoplasias malignas de células B demostraron que la incidencia de FA con zanubrutinib fue baja y, por lo general, se produjeron con menor frecuencia que con otros BTKi¹³. Otro análisis agrupado mostró que zanubrutinib es un BTKi bien tolerado que provoca tasas de incidencia ajustadas por exposición mucho más bajas de FA, hipertensión y arritmias ventriculares frente al ibrutinib⁷. Se debe mencionar que, a diferencia de acalabrutinib, la curva acumulada de la tasa de FA para zanubrutinib no se alineó y mostró una divergencia estadísticamente significativa respecto a la de ibrutinib¹⁴.

Por último, ambos pacientes han mantenido la remisión tras iniciar zanubrutinib hasta la fecha de esta publicación, a pesar de presentar características de alto riesgo, incluidas del(11q) e IGHV no mutado¹⁵. Estos hallazgos coinciden con los resultados globales de los ensayos SEQUOIA y ALPINE, que respaldan que zanubrutinib es una opción terapéutica valiosa tanto en pacientes con LLC/LLCP sin tratamiento previo como en pacientes con enfermedad recidivante/refractaria^{8,9}.

Conclusiones

Es necesario un manejo eficaz de los pacientes con LLC con perfiles basales complejos debido a múltiples comorbilidades y fármacos concomitantes para facilitar la continuación del tratamiento y lograr los beneficios completos a largo plazo de los tratamientos disponibles. Ambos casos ponen de manifiesto el perfil de eficacia y seguridad de zanubrutinib en pacientes con LLC, independientemente del estado de riesgo basal. Sus menores tasas de acontecimientos adversos “fuera de diana” lo convierten en una opción atractiva para pacientes con riesgos cardiovasculares y hemorrágicos, teniendo en cuenta que, además, zanubrutinib ha demostrado en el ensayo ALPINE que su eficacia es independiente del estado de IGHV u otras mutaciones.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Vanessa Marfil Vives, PhD; Ulises López González, MD/MPH, ambos de Medical Science Consulting, Valencia, España, así como a Adrián Feito Reina, MSc, antiguo becario en BeOne, su evaluación metodológica y apoyo en la redacción médica. También agradecen a Blanca De Oro-Pulido Vázquez y Mireya Navarro, MSc, ambas empleadas de BeOne, su revisión crítica del manuscrito.

Financiamiento

Esta publicación fue financiada por BeOne Medicines Ltd.

Conflicto de intereses

J. Marquet declaró haber recibido honorarios por participación en eventos patrocinados y/o comités asesores de BeOne y AbbVie. Asistencia a congresos: Janssen, AstraZeneca, BeOne, AbbVie y Takeda. J. López declaró haber recibido honorarios por su participación en eventos patrocinados y/o comités asesores de BeOne, AbbVie, Janssen, AstraZeneca y Eli Lilly. Financiación para investigación: BeOne, Janssen y AbbVie. S. Moreno ha recibido honorarios por participación en eventos patrocinados y/o comités asesores de Amgen, Sanofi, AstraZeneca, Novonordisk y BeOne. Asistencia a congresos: Janssen, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, GSK y BeOne. L.F. Casado ha recibido honorarios por participación en eventos patrocinados y/o comités asesores de Janssen, Roche, Novartis, BMS, Amgen, Takeda, Pfizer, Incyte, AbbVie, GSK, Sanofi y BeOne. Financiación para investigación:

Janssen, Roche, Novartis, BMS, Amgen, Takeda, Pfizer, Incyte, AbbVie, GSK, Sanofi, BeOne y Loxo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de todos los pacientes y han conseguido la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las guías SAGER según correspondía a la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción ni en la creación del contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Tam CS, Ou YC, Trotman J, Opat S. Clinical pharmacology and PK/PD translation of the second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:1329-44.
2. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol*. 2023;10:e35-45.
3. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024;144:2706-17.
4. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: an integrated analysis. *Br J Haematol*. 2019;184:558-69.
5. Chai KL, Rowan G, Seymour JF, Burbury K, Carney D, Tam CS. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2811-4.
6. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134:851-9.
7. Moslehi JJ, Furman RR, Tam CS, Salem JE, Flowers CR, Cohen A, et al. Cardiovascular events reported in patients with B-cell malignancies treated with zanubrutinib. *Blood Adv*. 2024;8:2478-90.
8. Opat S, Tedeschi A, Hu B, Linton KM, McKay P, Leitch S, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. *Blood Adv*. 2023;7:6801-11.
9. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1031-43.
10. Brown JR, Ghia P, Jurczak W, Kahl BS, Lamanna N, Robak T, et al. Characterization of zanubrutinib safety and tolerability profile and comparison with ibrutinib safety profile in patients with B-cell malignancies: post-hoc analysis of a large clinical trial safety database. *Haematologica*. 2024;109:2277-83.
11. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323-32.
12. Song Z, Jiang D, Yu L, Chen Y, Zhou D, Li Y, et al. Evidence-based expert consensus on clinical management of safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors (2024). *Chin J Cancer Res*. 2024;36:240-56.
13. Alqassas I, Foroutan F, Lu R, Bhatt H, Dryburgh M, Butani N, et al. Cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and network meta-analysis. *JACC*. 2025;85:2506.
14. Minotti G. Cardiovascular toxicity of Bruton tyrosine kinase inhibitors: forget about selectivity but watch the clock. *Blood Adv*. 2024;8:3810-2.
15. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-6.