

IBRUTINIB AUMENTA IL RISCHIO DI IPERTENSIONE E FIBRILLAZIONE ATRIALE: UNA REVISIONE

A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio

TAKE HOME MESSAGES

- Il trattamento con ibrutinib aumenta significativamente il rischio di ipertensione e fibrillazione atriale
- I dati di sicurezza di ibrutinib presenti in letteratura riguardo l'insorgenza di eventi avversi sono eterogenei
- Sono necessari nuovi studi più a lungo termine per caratterizzare meglio i rischi legati al trattamento con ibrutinib.

INTRODUZIONE

Ibrutinib è un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), approvato per il trattamento dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica (CLL), Linfoma Mantellare (MCL) e Microglobulinemia di Waldenstrom (WM). Nonostante la notevole efficacia sulle condizioni ematologiche, ibrutinib aumenta significativamente il rischio di Fibrillazione Atriale (FA)¹. Il meccanismo principale responsabile della AF ancora non è conosciuto, ma è noto che la presenza di ipertensione arteriosa nel paziente trattato con ibrutinib è associata ad un aumento del rischio di aritmia². Tuttavia, i dati di sicurezza ottenuti dagli studi clinici su ibrutinib, riguardanti gli eventi avversi sono eterogenei. Per questa ragione, è stata condotta una revisione sistematica per valutare l'impatto di ibrutinib sull'incidenza di ipertensione e FA. La ricerca è stata condotta utilizzando MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Central Register of Controlled Trials) e ClinicalTrials.gov con metodi standardizzati^{5,6}. Sono state, inoltre, effettuate delle ricerche manuali approfondite mediante screening delle referenze di studi clinici inclusi e di articoli di revisione per citazioni aggiuntive.

METODI

Criteri di selezione degli studi

Sono stati considerati idonei tutti gli studi clinici randomizzati controllati (RCTs) che hanno comparato ibrutinib con qualsiasi gruppo di controllo (gruppo placebo, gruppo con nessun trattamento o con terapie standard, gruppo di interventi non farmacologici o con qualsiasi farmaco attivo), indipendentemente dalle

condizioni basali dei pazienti, dalla terapia di base, dalla dose di ibrutinib, dal follow-up dello studio o dalla lingua di pubblicazione. I risultati iniziali hanno mostrato una maggiore incidenza di ipertensione e FA, per le quali è stata usata una definizione ampia. Infatti, l'ipertensione è stata definita come evento avverso con un aumento della pressione sanguigna (o evento avverso grave). La FA è stata definita come evento avverso con un disturbo del ritmo (aritmia), caratterizzata dalla presenza di irregolari intervalli RR e assenza di onde P distinte e distinguibili per almeno 30 secondi per convenzione⁷. Quando possibile, gli eventi avversi sono stati segnalati in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE)⁸. Inoltre, per questo studio sono stati adottati ragionevolmente criteri di inclusione indulgenti poiché ibrutinib è stato studiato solo in alcune condizioni ematologiche (CLL, MCL, WM) e non ci si aspetta che il rischio di ipertensione o FA sia diverso tra le malattie.

Estrapolazione di dati, valutazione, sintesi e analisi

I registri recuperati mediante la ricerca sui database elettronici sono stati scrinati indipendentemente da due autori. Gli studi idonei sono stati valutati per l'inclusione nella revisione attraverso una valutazione full-text. La selezione dello studio e l'estrazione dei dati sono state eseguite in modo indipendente. Se erano disponibili dati diversi per lo stesso studio, è stato considerato il rapporto più recente o i dati aggiornati da ClinicalTrials.gov. Il rischio di parzialità (bias) è stato valutato attraverso lo strumento Cochrane Risk of Bias. L'incidenza di ipertensione o FA è stata trattata come un dato dicotomico ed è stato stimato il rapporto di rischio. L'intervallo di confidenza al 95% (IC al 95%) è stato usato per stimare la precisione dei risultati raccolti dagli studi. L'analisi dei dati è stata eseguita attraverso il metodo Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ) nell'uso di R 3.5.2, OpenMetaAnalyst e OpenMEE^{9,11}. Un'analisi secondaria è stata eseguita usando il metodo Mantel-Haenszel e i modelli di effetti casuali attraverso RevMan versione 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen; The Cochrane Collaboration, 2014). L'eterogeneità è stata valutata utilizzando il test Chi-square e la statistica I^2 . Le statistiche I^2 misurano la percentuale della variazione totale tra studi attribuiti all'eterogeneità dell'inter-studio piuttosto che casuale¹². L'eterogeneità statistica è stata considerata sostanziale se $I^2 > 50\%$. Inoltre, è stata eseguita un'analisi dei sottogruppi in base al tipo di gruppo di controllo (attivo o placebo).

Valutazione della fiducia nelle prove cumulative

Come raccomandato dalla metodologia del Gruppo di Lavoro sulla Classificazione di Valutazione e Sviluppo delle Raccomandazioni (approccio GRADE), due revisori hanno valutato in modo indipendente tutti i risultati

critici nei seguenti settori: rischio di parzialità, incoerenza, caratteri indiretti, imprecisione e distorsione della pubblicazione^{13,14}.

RISULTATI

Sono stati individuati idonei 8 RCTs con 2580 pazienti (di cui il 54.7% trattato con Ibrutinib) (Fig. 1)¹⁵⁻²². Lo studio con il minore numero di campioni conteneva 150 pazienti (iINNOVATE), mentre il più ampio conteneva 578 pazienti (HELIOS). Tutti gli studi clinici, ad eccezione dello studio RAY^{18,23}, erano studi in aperto. Sono stati condotti 2 studi controllati verso placebo e 6 studi controllati verso farmaci attivi. Nessuno studio è stato progettato per la ricerca sistematica di ipertensione o FA. Tutti gli studi hanno consentito il crossover dal controllo al braccio ibrutinib, con tassi che hanno raggiunto il 40% come si è verificato nello studio iINNOVATE²⁰. Solo lo studio RESONATE-2 non ha consentito il crossover durante lo studio. Le principali caratteristiche degli studi inclusi sono illustrate nella Tabella 1. In particolare, la frequenza delle misurazioni della pressione arteriosa è stata riportata solamente nella metà degli studi, e solo 3 studi, degli 8 considerati idonei, hanno riportato i risultati dell'ECG (Tabella 1). Circa il 75% degli studi ha riportato eventi avversi usando i criteri CTCAE (Tabella 1).

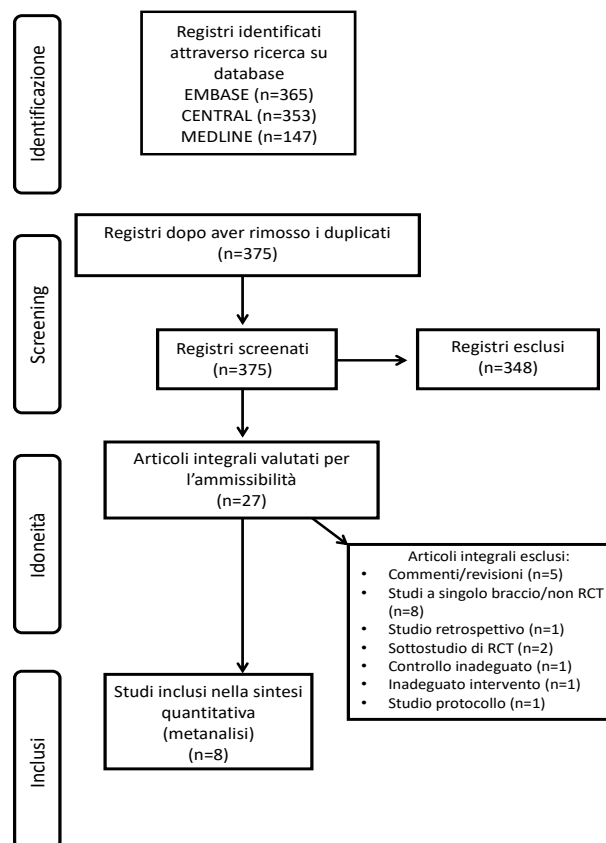


Fig.1 Diagramma di flusso della selezione degli studi

TABELLA 1. RCT INCLUSI E PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI STUDI E DELLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI

Referenze	malattia	Braccio dello Studio	Dose di Ibrutinib	N° di pazienti (Ibrutinib versus Placebo)	Popolazione e di pazienti	Età media	Follow up medio	PFS mediana	ORR, % (% CR)	Crossover si	ECG	Segnalazione usando CTCAE
Chanan-Khan ¹⁷ HELIOS	CLL	R- Bendamustine +Ibrutiib vs R- Bendamustine +Placebo	420mg	578 (289 vs 289)	R/R CLL >2 linee	64 VS 63	17	NR vs 13.3	82.7 (10.4) vs 67.8 (28)	si	N/R	N/R
Dreyling ¹⁸ RAY	MCL	Ibrutinib vs Temsirolimus	560mg	280 (139 vs 141)	R/R MCL >1 linea	68	20/36	14.9 vs 6.2	72 (19) vs 40 (1)	si	N/R	si
Dimopoulos ²⁰ iNNOVATE	WM	Ibrutinib+Rituximab vs Placebo+Rituximab	420mg	150 (75 vs 75)	Prima linea e R/R	69	26.5	NR vs 20.3	92 vs 47; VGPR: 23 vs 4	si	Screening	si
Byrd ¹⁵ RESONATE	CLL	Ibrutinib vs Ofatumumab	420mg	391 (195 vs 196)	R/R > prima linea	67	9.4	NR vs 8.1	63 vs 4	si	Screening	si
Burger ¹⁶ RESONATE-2	CLL	Ibrutinib vs Chlorambucil	420mg	269 (136 vs 133)	Prima linea	73	18.4	NR vs 18.9	86 (4) vs 35 (2)	si	Screening	si
Huang ¹⁹	CLL	Ibrutinib vs Rituximab	420mg	160 (106 vs 54)	R/R > prima linea	66	17.8	NR vs 8.3	53.8 (3.8) vs 7.4 (0)	si	N/R	si
Woyach ²¹	CLL	Ibrutinib vs Ibrutinib+Rituximab vs Bendamustine +Rituximab	420mg	576 (180 vs 181 vs 176)	Prima linea	71	4.3	NR vs 43	93 (7) vs 94 (12) vs 81 (26)	si si	N/R	si si
Moreno ²² iLLUMINATE	CLL	Ibrutinib+Obinutuzumab vs Chlorambucil+ obinutuzumab	420mg	229 (113 vs 116)	Prima linea	71	31	NR vs 19	88 (19) vs 73 (8)	si	N/R	si

PFS: Sopravvivenza libera da progressione valutata da comitati di revisione indipendenti; ORR, tasso di risposta globale; CR, Risposta completa; CLL, Leucemia linfatica cronica; CTCAE, Criteri terminologici comuni per eventi avversi; R/R, malattia recidiva/refrattaria; NR, non raggiunto; N/R, non riportato; MCL, Linfoma mantellare; WM, la macroglobulinemia di Waldenstrom; VGPR, ottima risposta parziale.

Rischio di ipertensione con ibrutinib

L'analisi aggregata ha incluso 8 studi. La metà degli studi, individualmente, non ha raggiunto la significatività statistica. Complessivamente la stima aggregata ha dimostrato che ibrutinib ha aumentato significativamente il rischio di ipertensione con un RR di 2.82 (IC 95% 1.52-5.23; valore p<0.001) (Fig. 2 e Fig. 4) ed è stata osservata una sostanziale eterogeneità statistica (tau²=0.461; I²=66%). L'intervallo di predizione del 95% è variato da 0.45 a 17.60 (Fig. 4).

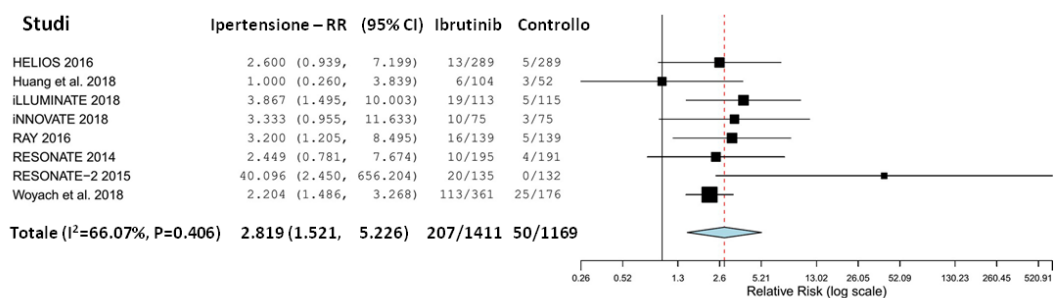


Fig.2 Rischi di ipertensione associata al trattamento con Ibrutinib

RISCHIO DI FA CON IBRUTINIB

L'analisi aggregata ha incluso 8 studi. Quattro di questi hanno mostrato significativi aumenti del rischio di FA. Il rapporto di rischio aggregato ha mostrato un aumento di oltre 4 volte del rischio di FA con ibrutinib (RR=4.69, IC 95% 2.17-7.64; valore p<0.001) (Fig. 3 e Fig. 4). L'intervallo di predizione del 95% è variato da 1.13 a 19.43 (Fig. 4). L'analisi è stata irrilevante a causa di una sostanziale eterogeneità statistica (tau²=0.216; I²=22.8%) ed a causa del numero limitato di studi (<10).

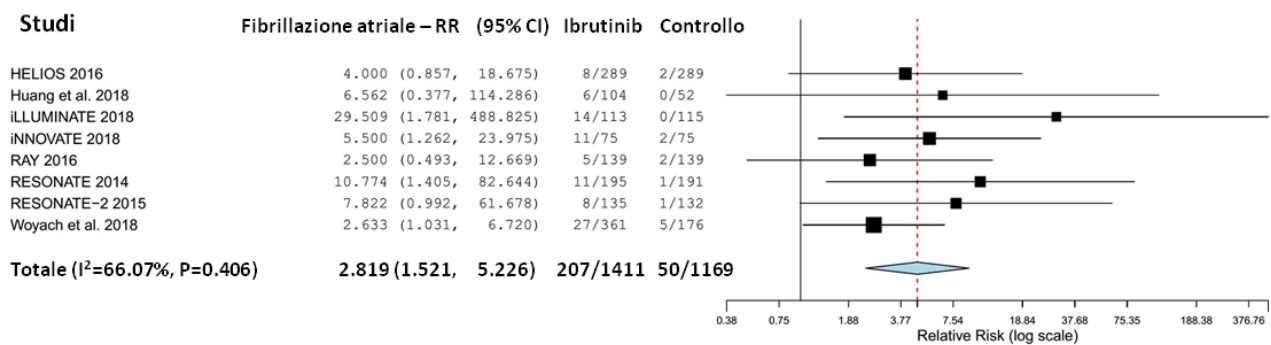


Fig.3 Rischi di fibrillazione atriale associata al trattamento con Ibrutinib

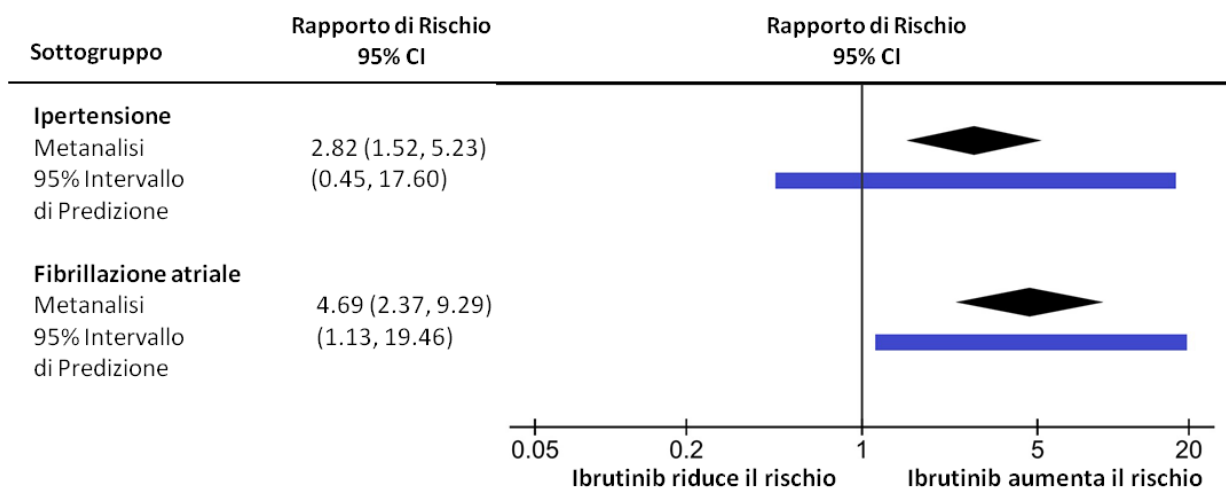


Fig.4 Rischi di ipertensione e fibrillazione atriale associate ad Ibrutinib da metanalisi (rombi neri) ed il 95% di intervalli predittivi (rettangoli blu)

Analisi aggiuntive

Le analisi dei sottogruppi in accordo con il gruppo di controllo (controllo attivo/placebo) non hanno mostrato interazioni significative con le stime del rischio. La metaregressione, usando il follow-time come covariata, non ha mostrato una relazione significativa tra il rischio di ipertensione ($p=0.93$) o il rischio di fibrillazione atriale ($p=0.158$) con il tempo di esposizione a ibrutinib.

Classificazione di valutazione e sviluppo delle raccomandazioni (GRADE)

L'approccio GRADE è stato utilizzato in questa revisione sistematica per accertare l'idoneità dei risultati aggregati ottenuti, analizzando l'ipertensione e la FA come eventi avversi negli stessi studi. Nel complesso, è stato valutato che i risultati ottenuti potrebbero essere stati influenzati da una parzialità delle prestazioni e da una parzialità selettiva nei rapporti, nonostante una valutazione ampia per l'ipertensione e molto di più per la FA. Ciò ha determinato nelle prove raccolte una certezza moderata per rischio di ipertensione ed alta per rischio di FA nei pazienti in trattamento con ibrutinib. La valutazione GRADE con gli aumenti di rischio assoluto e relativo è dettagliata nella Tabella 2.

Tabella 2. Sintesi dei risultati con approccio GRADE

Rischio di ipertensione e fibrillazione atriale associato ad Ibrutinib					
Gruppo Ibrutinib comparato al gruppo controllo					
Risultati	Effetti assoluti previsti (95% CI)		Effetti relativi (95% CI)	N° di partecipanti (studi)	Certezza delle prove
	Rischi con Controllo	Rischi con Ibrutinib			
Ipertensione	4 per 100	12 per 100 (7 a 22)	RR 2.82 (1.52 a 5.23)	2580 (8 RCTs)	Moderata
Fibrillazione atriale	1 per 100	5 per 100 (2 a 8)	RR 4.69 (2.17 a 7.64)	2580 (8 RCTs)	Elevata

Il rischio del gruppo Ibrutinib (ed il suo 95% di intervallo di confidenza) è basato sul rischio assunto nel gruppo controllo e sul rischio relativo del trattamento (ed il suo 95% CI).

CI: intervallo di confidenza

RR: rapporto di rischio

GRADE approche

Elevata certezza: effetto reale vicino all'effetto stimato.

Moderata certezza: effetto reale probabilmente vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso.

Bassa certezza: effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato.

Molto bassa certezza: effetto reale sarà probabilmente sostanzialmente diverso dall'effetto stimato.

DISCUSSIONE

In questa revisione sistematica con meta-analisi, è stato mostrato che ibrutinib è significativamente associato ad un aumentato rischio di ipertensione in studi randomizzati controllati, tuttavia evento avverso comune già riportato nel riassunto delle caratteristiche del farmaco (RCP)²⁴. In questa revisione sistematica è stato anche confermato un aumento del rischio di FA nei pazienti trattati con ibrutinib. I principali contributi di questo studio alle attuali conoscenze sono stati: 1) la conferma dell'ipertensione come reazione avversa al farmaco; 2) la meta-analisi aggiornata che mostra l'associazione tra ibrutinib e FA in più studi (8 studi randomizzati) e una maggiore precisione e sicurezza sulla valutazione rispetto ad altre meta-analisi pubblicate^{1,25,26}; 3) l'uso di intervalli di predizione per determinare che il rischio di FA possa probabilmente essere aumentato, mentre il rischio di ipertensione potrebbe non essere aumentato in nuovi studi, tenendo conto della dispersione dei dati; 4) l'uso dell'approccio GRADE, per includere tutti gli aspetti degli studi e tutte le analisi per accertare l'idoneità dei nuovi dati, ha supportato il fatto che l'aumento del rischio di FA è elevato mentre l'aumento del rischio di ipertensione è moderato. Come effetto secondario di ibrutinib, l'ipertensione deve essere trattata per mitigare le conseguenze cardiovascolari, come la FA, l'infarto del miocardio o l'ictus. Uno dei motivi di questo studio è stato il legame noto tra ipertensione e fibrillazione atriale, che, nonostante i risultati eterogenei di studi in pazienti trattati con ibrutinib, è stato ben consolidato^{1,27}. Essendo l'ipertensione un fattore di rischio per la FA, una diagnosi e un trattamento adeguati possono essere utili poiché entrambe le patologie sono collegate all'ictus²⁸⁻³⁰. I rapporti di rischio di ipertensione e FA associati ad ibrutinib sono risultati diversi (RR 2.82 per l'ipertensione, RR 4.69 per la fibrillazione atriale); mentre il rischio assoluto (Tabella 2) mostra che ibrutinib aumenta il rischio di ipertensione del 7.8% (12 nuovi casi per 100 pazienti trattati) e di FA del 4.1% (5 nuovi casi per 100 pazienti trattati). Questo paradosso (RR inferiore e rischio assoluto più elevato di ipertensione rispetto alla FA) è spiegato dalla maggiore prevalenza di ipertensione rispetto alla FA come evento avverso. Oltre al ruolo dell'ipertensione come fattore di rischio per la FA, anche l'inibizione del pathway PI3K-Akt da parte di ibrutinib può svolgere un ruolo patogeno nello sviluppo della FA, ma è ancora una ipotesi controversa³¹⁻³³. Una delle limitazioni più importanti è che nessuno degli studi inclusi su ibrutinib sia stato progettato per rilevare specificatamente l'incidenza o il peggioramento dell'ipertensione e della FA. I futuri studi con ibrutinib saranno effettuati valutando sicuramente i rischi di aumento della pressione sanguigna e di FA, tenendo conto che, da parte degli investigatori, la segnalazione di ipertensione è di natura soggettiva mentre la diagnosi di FA è più obiettiva; quest'ultima dipende principalmente dalle manifestazioni cliniche, essendo noto che la FA può essere clinicamente silente (fino alle conseguenze emboliche) e/o parossistica, il che può compromettere una segnalazione accurata. Il concomitante aumento dei rischi di FA e ipertensione, insieme all'aumento del rischio di emorragia nel trattamento con ibrutinib rappresenta una sfida clinica. Infatti, nei pazienti con FA e un fattore di rischio tromboembolico (come l'ipertensione), il rischio di ictus è considerato non trascurabile e le linee guida stabiliscono che dovrebbe essere considerata la co-somministrazione di un

anticoagulante^{7,34,35}. Questa revisione sistematica non è stata in grado di cogliere differenze nelle conseguenze cliniche e nella gravità dell'ipertensione e della FA in seguito a trattamento con ibrutinib, poiché variano ampiamente. Inoltre, una domanda rilevante senza risposta per la pratica clinica è il grado di aumento della pressione sanguigna indotto da ibrutinib e la sua rilevanza clinica per lo sviluppo di altre conseguenze.

CONCLUSIONE

I risultati ottenuti sono importanti per i clinici, poiché sottolineano che altri eventi/fattori di rischio cardiovascolari/fattori di rischio associati a ibrutinib, come l'ipertensione arteriosa, devono essere presi in considerazione. Sono, inoltre, necessari nuovi studi con un follow-up più lungo per caratterizzare meglio il rischio più a lungo termine nel trattamento con ibrutinib, nonché altri aspetti clinici come l'effetto di carry-over, la durata degli eventi avversi e la gestione dell'ipertensione e/o della FA con strategie diverse^{36,37}.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017; 102:1796–805.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386:154–62.
3. Caldeira D, Rodrigues FB, Duarte MM, Sterrantino C, Barra M, Goncalves N, et al. Cardiac Harms of Sofosbuvir: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2018; 41:77–86.
4. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014; 100:550–6.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006; 94:41–7.
6. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*. 2006; 94(2):130–6.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18:1609–78.
8. Health CTEP-DoCTaDNlo. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [December 2018].
9. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14:25.
10. Sidik K, Jonkman JN. A note on variance estimation in random effects meta-regression. *J Biopharm Stat*. 2005; 15:823–38.
11. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT, et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2018.
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21:1539–58.
13. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004; 328:1490.
14. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:401–6.
15. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371:213–23.
16. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(25):2425–37.
17. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17:200–11.
18. M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an

- international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387:770–8.
19. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. 2018; 7:1043–55.
 20. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom’s Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(25):2399–410.
 21. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. 2018.
 22. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018.
 23. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018; 32(8):1799–803.
 24. Summary of Product Characteristics—Imbruvica (Ibrutinib) 2018 [11.10.2018].
 25. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016; 128(1):138–40.
 26. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(1):31–7.e13.
 27. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(7):1630–9.
 28. O’Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735):112–23.
 29. Caldeira D, Ferreira JJ, Pinto FJ. The era of the novel oral anticoagulants in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(7–8):577–8.
 30. Gouveia M, Costa J, Alarcao J, Augusto M, Caldeira D, Pinheiro L, et al. Burden of disease and cost of illness of atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34(1):1–11.
 31. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014; 124(25):3829–30.
 32. Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(2):311–20.
 33. Byrd JC, Hillmen P, James DF. Response: Additional data needed for a better understanding of the potential relationship between atrial fibrillation and ibrutinib. *Blood*. 2015; 125(10):1673.
 34. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(7):635–42.
 35. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with

- nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(14):1385–94.
36. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. [What is the benefit of salt reduction on blood pressure? Assessment of the Cochrane Review: Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. He FJ, Li J, Macgregor GA. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4:CD004937]. *Acta Med Port*. 2013;26 (5):490–2.
37. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105:226-38.