



National registry and DNA-bank of adults with congenital heart disease



Number of included patients: 11,752

**Project group:** BJM Mulder, AMC Amsterdam; ET van der Velde, LUMC Leiden; J Vis, ICIN; CJM Engelfriet-Rijk, ICIN; I Harms, ICIN; S Mantels, ICIN

**Steering committee:** BJM Mulder, chairman, ICIN; ET van der Velde, LUMC Leiden; ECM Mariman, AZM Maastricht; FJ Meijboom, UMC Utrecht; HW Vliegen, LUMC Leiden; G Veen, VUMC Amsterdam; PG Pieper, UMC Groningen; HWM Plokker, St Antonius Hospital Nieuwegein; APJ van Dijk, Radboud UMC Nijmegen; JLM Stappers, AZM Maastricht; JW Roos-Hesselink, EMC Rotterdam; JGP Tijssen, AMC Amsterdam; RMF Berger, UMC Groningen; GJ Sieswerda, UMC Utrecht

8000 patients missing project

Currently, 1000 patients have been included in the CONCOR registry from the '8000 patients missing' campaign. Remarkably, 65% of these patients are female (compared

with 51% in the CONCOR registry). 13% had a newly found residual defect, and 2% needed an intervention within one year. ■

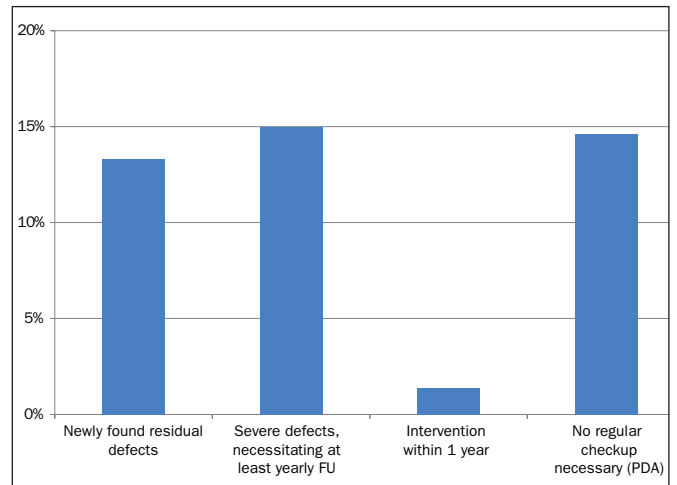
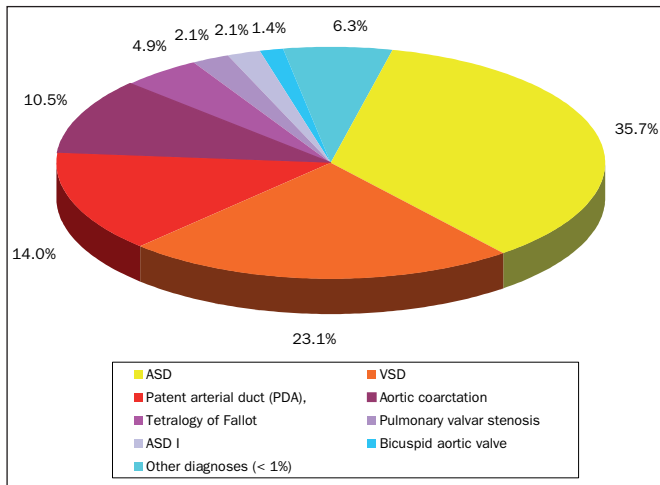


Figure 1. Inclusion of patients from '8000 patients missing' campaign: distribution of main diagnosis. In 96% of the ASD patients the defect was closed, in 72% of the VSD patients the defect was closed.

Figure 2. Late complications in the 1000 included missing patients.

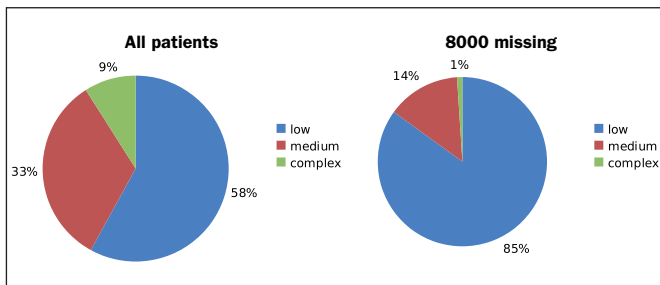


Figure 3. Distribution in defect severity in 8000 missing patients versus in all Concor patients, showing more mild defects in '8000 missing patients' group..

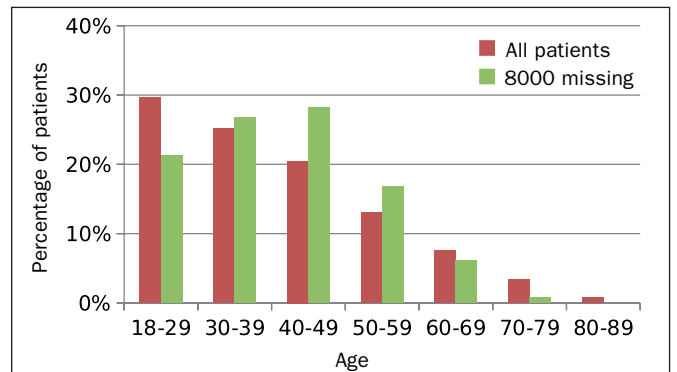


Figure 4. Age distribution in 8000 missing patients versus in all Concor patients.

# RACE 3



**Number of included patients: 29**  
**March 2010**

This study is supported by: Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Medtronic, Sanofi Aventis, St. Jude Medical and Astra Zeneca.

**Steering committee:** Isabelle C. Van Gelder, UMC Groningen; Marco W. Alings, Amphia Hospital Breda; Harry J.G.M. Crijns, Maastricht UMC; Raymond Tukkie, Kennemer Gasthuis Haarlem; Johan Brügemann, UMC Groningen; Joep R.L.M. Smeets, UMC Nijmegen; Charles J.H.J. Kirchhof, Rijnland Hospital, Leiderdorp; Hans L. Hillege, UMC Groningen; Jan G.P. Tijssen, AMC Amsterdam; Dirk J. Van Veldhuisen, UMC Groningen, Robert G. Tieleman, Martini Hospital Groningen  
**Study coordination:** Marcelle D. Smit, UMC Groningen  
**PhD Student:** Ismaël D. Achekar, UMC Groningen

As of March 2010, all the participating centres except four have been initiated to start the inclusion of patients for the RACE 3 study. The UMCN will follow soon. Until now 29 patients have been included in the RACE 3 study. We estimated a sample size of 250 patients in total. A blinded interim analysis will follow after 100 patients in order to have the option to adapt the sample size if the incidence rates at the interim analyses of the two treatment arms are different than originally expected to find the predefined treatment effect. ■

### Inclusion tips & tricks

- Always analyse NT-proBNP in all patients presenting with early AF!!!  
→ Many patients will have NT-proBNP > 400 ng/L
- Carefully check diastolic function measurements in echo records!!!
- Carefully review patients on waiting list for elective ECV
- If possible, postpone ECV in patients presenting at emergency department with AF by first choosing rate control in combination with assessment of underlying heart disease

Figure 1. Inclusion tips and tricks.

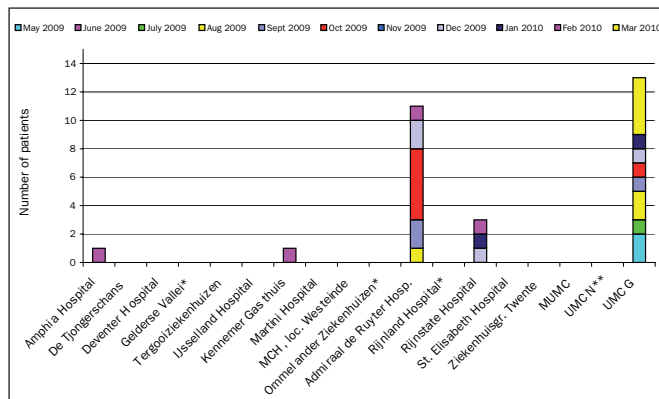


Figure 2. Patients included in RACE 3 (initiated).  
\* waiting for METc approval; \*\* METc accepted, not initiated.

# HEBE III

**A prospective, randomised, clinical study to examine the effects of a single bolus of erythropoietin on left ventricular function in patients with a myocardial infarction**



**Number of included patients: 529**  
**1 June 2009**

Funded by the Netherlands Heart Foundation

**Study coordination:** A. Belonje, UMC Groningen

**Principal investigators:** A.A. Voors, F. Zijlstra, D.J. van Veldhuisen, UMC Groningen

**Participating centres:** University Medical Center Groningen, University Medical Center Leiden, Medical Centre Alkmaar, Isala Clinics Zwolle, Amphia Hospital Breda, Academic Medical Center Amsterdam, St. Antonius Hospital Nieuwegein

## Erythropoietin treatment after an acute myocardial infarction

Recently, a few small studies have been conducted to study the effects of erythropoietin (Epo) after an acute myocardial infarction (AMI). In table 1 we provide an overview of their results. Lipsic et al. were the first to study the safety of Epo treatment in 20 AMI patients. Ferrario et al. studied the effect of high-dose Epo on peripheral blood cells and myocardial infarct size in patients with a first AMI undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Binbrek et al. evaluated the effect of a single dose of Epo on enzymatically estimated infarct size in patients with an AMI who received thrombolysis. Finally, the REVIVAL study evaluated the effect of high-dose Epo on left ventricular ejection fraction assessed by MRI in AMI patients treated with PCI. Overall, Epo treatment was safe and was not associated with statistically significantly more major adverse cardiac events.

The results of the HEBE III study, a multicentre, randomised study with 529 patients, are awaited. ■

**Table 1.** Overview of studies using Epo after an acute myocardial infarction.

| Study              | Year | N   | Design      | Dose (IU) | LVEF         | CV events    |
|--------------------|------|-----|-------------|-----------|--------------|--------------|
| 1. Lipsic et al.   | 2006 | 20  | Rand/ Open  | 60,000    | ns           | No CV events |
| 2. Ferrario et al. | 2009 | 30  | Rand / PI-C | 33,000*3  | Not reported | No CV events |
| 3. Binbrek et al.  | 2009 | 236 | Rand/ Open  | 30,000    | Not reported | ns           |
| 4. REVIVAL-3       | 2009 | 138 | Rand/ PI-C  | 33,000*3  | ns           | ns           |

LVEF=left ventricular ejection fraction, CV=cardiovascular, Rand=randomised, PI-C=placebo-controlled, ns=not significant.



# ZAHARA II



## Pregnancy in adult congenital heart disease

*A prospective, international multi-centre cohort study to examine the cardio-uterine interaction in pregnancy of women with congenital heart disease (CHD). Women with CHD presenting <20 weeks of pregnancy duration can be included.*

Start of study: 1 March 2008  
Planned inclusion: a maximum of 200 pregnant women with CHD and 60 healthy pregnant women.  
Number of included patients: 173  
Number of included controls: 42  
3 March 2010

**Study coordination:** A Balci, ICIN, Utrecht; Department of Cardiology, UMCG, Groningen, the Netherlands.

**Project leaders:** PG Pieper, Department of Cardiology, UMCG, Groningen  
JG Aarnoudse, Department of Obstetrics & Gynaecology UMCG, Groningen

**Principal investigators:** The Netherlands: Department of Cardiology: PG Pieper, UMCG, Groningen; BJM Mulder, AMC, Amsterdam; JW Roos-Hesselink, Erasmus MC, Rotterdam; APJ van Dijk, UMCN St. Radboud, Nijmegen; HW Vliegen, LUMC, Leiden; E Wajon, MST, Enschede; JLM Stappers, AZM, Maastricht; GJ Sieswerda, UMCU, Utrecht; Amsterdam. Department of Obstetrics & Gynaecology: JG Aarnoudse, KM Solлие, UMCG, Groningen.

Belgium: Department of Cardiology: W Budts, UZL, Leuven, Department of Obstetrics & Gynaecology: M. Hanssens, UZL, Leuven

For information or inclusion of patients, please contact us at: a.balci@thorax.umcg.nl

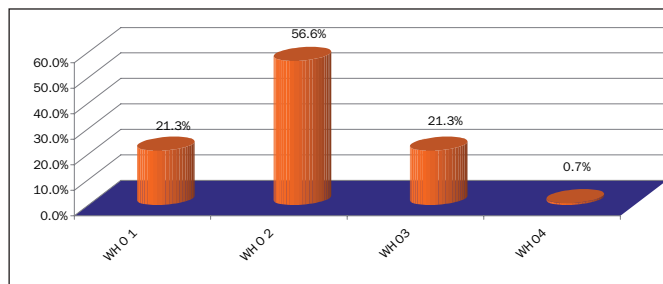


Figure 1. Distribution of risk of cardiac complications in pregnancy according to the WHO classification in the ZAHARA II population.<sup>1</sup>

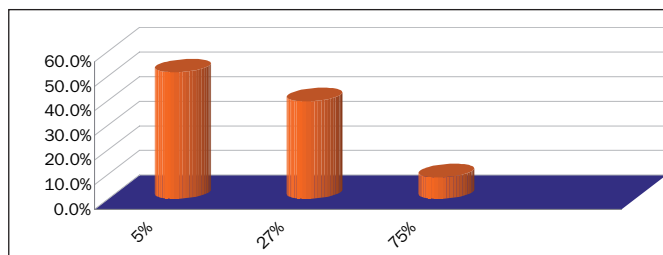


Figure 2. Distribution of risk of cardiac complications in pregnancy according to the CARPREG risk score in the ZAHARA II population.<sup>2</sup>

## References

- 1 Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92:1520-5.
- 2 Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515-21.

## Raadpleeg voor volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

**RASILEZ 150 mg en 300 mg filmomhulde tabletten Samenstelling:** Filmomhulde tabletten met 150 mg en 300 mg alicikren (als hemihydraat). **Indicatie:** Behandeling van essentiële hypertensie. **Doosering:** De aanbevolen dosis van Rasilez is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags. Rasilez kan ook in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt. Rasilez dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van Rasilez aanzienlijk verminderen. Rasilez dient niet samen met grapefruitsoep ingenomen te worden. Het gebruik van Rasilez is niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; voorgeschiedenis van angio-oedeem met alicikren; zwangerschap; gelijktijdig gebruik van Rasilez met ciclosporeen of andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil). **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Patiënten die Rasilez en andere geneesmiddelen nemen die het RAS remmen, en/of patiënten met verminderde nierfunctie en/of diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op hyperkaliëmie tijdens de behandeling met alicikren. Alicikren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (NYHA functionele klasse III-IV). Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilez worden gestopt. Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAS werken, is angio-oedeem mogelijk met alicikren. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Rasilez worden gestopt en de juiste behandeling in controle worden toegepast. Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie kan symptomatische hypotensie optreden tijdens behandeling met Rasilez. Daarom dient deze aandoening te worden gecorrigeerd voordat Rasilez wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Vanwege de werking op het RAS, moet alicikren voorzichtig worden toegediend bij aandoeningen die een verhoogd risico geven op nierdysfunctie, zoals hypovolemie, hartaanval, lever- of nieraandoeningen. Na het op de markt komen is acuut nierfalen, reversibel na beëindiging van de behandeling, gemeld bij andere patiënten. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet alicikren onmiddellijk worden gestopt. Er zijn geen geobserveerde klinische gegevens over het gebruik van Rasilez bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestoene of een stenose van één enkele nier. Echter, vanwege de werking op het RAS, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, bij de behandeling van patiënten met nierarteriestoene met alicikren. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt. Rasilez dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding. Men dient met een antihypertensivum rekening te houden met diuretisch en vermoeidheids wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient. Rasilez heeft een verwaarloosbare invloed op de rivaarfiguur en het vermogen om machines te bedienen. **Interacties:** Valparin, metformine, amloofipine, cimetidine, atorvastatine, ibesartan, indacaterol, van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) en matige P-gp remmers (ketoconazol, itraconazol, claritromycine, telitromycine, amiodaron, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere middelen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bijv. heparine), furosemide, NSAID's. Rasilez kan interacties vertonen met digoxine. De effecten van het gelijktijdig gebruik van Rasilez en warfarine zijn onbekend. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerking is diarree. Huiduitslag is een soms voorkomende bijwerking. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwam angio-oedeem zelden voor tijdens de behandeling met Rasilez en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of hydrochlorothiazide. Na het op de markt komen werd angio-oedeem ook gerapporteerd (frequentie niet bekend). Verder werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risico-patiënten. **Onderzoeken:** Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet en stijgingen in serumkalium waarden minimaal en traden af en toe op bij patiënten met essentiële hypertensie die alleen met Rasilez werden behandeld. In één onderzoek waarbij Rasilez bij diabetici in combinatie met een ACE-remmer werd gebruikt, waren de stijgingen in serumkalium frequenter. Niet zoals met elk middel dat een werking heeft op het RAS is daarom een routinematige controle van elektrolyten en van de nierfunctie gindiend bij patiënten met diabetes mellitus, nieraandoeningen of hartfalen. Zie voor volledige vermelding van de bijwerkingen de Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie 2-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering Samenvatting van de Productkenmerken:** 3 december 2009. **Raadpleeg voor de volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.** Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl).

**Referenties:** 1. Azzi, M., R. Webb, J. Nussberger and N. K. Hollenberg 2006. "Renin inhibition with Rasilez: where are we now, and where are we going?" *J Hypertens* 24(2):243-56. 2. Danser A. H. Novel Drugs Targeting Hypertension: Renin Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Aug;50(2):105-11.

**NOVARTIS**  
Postbus 241 • 6800 LZ Arnhem

**Rasilez**  
alicikren

## Raadpleeg voor volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

**RASILEZ HCT 150 mg/12.5 mg, 150 mg/25 mg, 300 mg/12.5 mg, 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten Samenstelling:** Filmomhulde tabletten met 150 mg of 300 mg alicikren (als hemihydraat) en 12,5 mg of 25 mg hydrochlorothiazide. **Indicatie:** Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met alicikren of hydrochlorothiazide alleen en als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van alicikren en hydrochlorothiazide bij hetzelfde dosistempo als dat van de combinatie. **Doosering:** De aanbevolen dosis is één tablet per dag. Rasilez HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Maaltijden met een hoog vetgehalte verminderen de opname van alicikren aanzienlijk. Rasilez HCT dient niet samen met grapefruitsoep ingenomen te worden. Bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van alicikren of hydrochlorothiazide: Individuele dosistherapie met elk van de twee componenten is aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch gindiend, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie overwogen worden. De startdosis Rasilez HCT moet overeenkomen met de dosis van de actieve stof waarmee als monotherapie de bloeddruk niet voldoende onder controle kon worden gebracht. Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden op geleide van de klinische respons tot maximaal Rasilez HCT 300 mg/25 mg per dag. Dosering als substitutietherapie: Patiënten die afzonderlijke tabletten van alicikren en hydrochlorothiazide krijgen, kunnen overschakeld worden op een Rasilez HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat. Het gebruik van Rasilez HCT is niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar. Zie voor volledige doseringsbeschrijving de Samenvatting van de Productkenmerken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, één van de hulpstoffen of andere van sulfonamide afgeleide stoffen; voorgeschiedenis van angio-oedeem met alicikren; zwangerschap en borstvoeding; ernstig gestoorde nier- of leverfunctie; refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie; gelijktijdig gebruik met ciclosporeen en andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil). **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Voorzichtigheid is geboden bij ernstig congestief hartfalen (NYHA functionele klasse III-IV), gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aorta- of mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. Als angio-oedeem optreedt, moet Rasilez HCT onmiddellijk worden gestopt. Bij een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie kan symptomatische hypotensie optreden. Gebruik van thiaziden kan leiden tot hypomagnesiëmie. Patiënten dienen periodiek te worden gecontroleerd op serumelektrolyten. Het risico van hypokaliëmie is groter bij levercirrose, een hoge diurese, onvoldoende orale inname van elektrolyten en gelijktijdig behandeling met corticosteroiden of adrenocorticotrop hormoon (ACTH). Nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus vormen risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten. Bij duidelijke hypercalciëmie, die een aanwijzing kan zijn voor latente hyperparathyreoïdie, dienen thiaziden te worden gestakt voordat de bijnierfunctie wordt getest. Voorzichtigheid is geboden bij unilaterale of bilaterale nierarteriestoene of een stenose van één enkele nier en bij aandoeningen die predisponeren voor nierdysfunctie, zoals hypovolemie, hartaandoeningen, leveraandoeningen of nieraandoeningen. Bij een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een regelmatigte controle van de serum kalium-, creatinine- en urinezuurspiegel aanbevolen. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische middelen nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan optreden tijdens een behandeling met thiazide. Een stijging van de cholesterol- en triglyceridespiegels kan voorkomen. Bij bepaalde patiënten kan hyperurikemie optreden of kan een manifestatie van jicht bespogd worden. Bij ernstige en aanhoudende diarree, moet de behandeling met Rasilez HCT worden gestopt. Een overmatige daling van de bloeddruk kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocárdinfarct of cerebrovasculair accident leiden. Overgevoelighedsreacties voor hydrochlorothiazide kunnen optreden, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Verergering of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiazide. Rasilez HCT bevat lactose en tarwezetmeel. Rasilez HCT dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding of door vrouwen die een zwangerschap plannen. Men dient rekening te houden met diuretisch effect van suifheid wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient. **Interacties:** Andere kaluretische diuretica, laxantia, amloofipine, carbonoxon, penicilline G natrium, corticosteroiden, ACTH, salicylzuurderivaten, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutsubstituten of geneesmiddelen zoals heparinatrium die kaliumspiegels kunnen verhogen, digitaalsglycosiden, anti-arrhythmica, andere antihypertensiva, Sint-Janskruid, rifampicine, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, telitromycine, amiodaron, atorvastatine, furosemide, NSAID's. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor potentiële interacties die veroorzaakt kunnen worden door de thiazidecomponent van Rasilez HCT. **Bijwerkingen:** In klinisch onderzoek was de totale incidentie van bijwerkingen bij doses tot 300 mg/25 mg vergelijkbaar met die van placebo. De vaakst voorkomende bijwerking was diarree. Bij patiënten die een risico lopen op een verstoord elektrolytenbalans moet de kaliumspiegel in serum regelmatig worden gecontroleerd. Zie voor een volledige vermelding van de bijwerkingen, inclusief potentiële bijwerkingen die veroorzaakt kunnen worden door de afzonderlijke componenten, de Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie 2-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering Samenvatting van de Productkenmerken:** 24 april 2009. **Raadpleeg voor de volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.** Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl).

**Referenties:** 1. Azzi, M., R. Webb, J. Nussberger and N. K. Hollenberg 2006. "Renin inhibition with Rasilez: where are we now, and where are we going?" *J Hypertens* 24(2):243-56. 2. Danser A. H. Novel Drugs Targeting Hypertension: Renin Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Aug;50(2):105-11.

**NOVARTIS**  
Postbus 241 • 6800 LZ Arnhem

**Rasilez HCT**  
alicikren/hydrochlorothiazide