

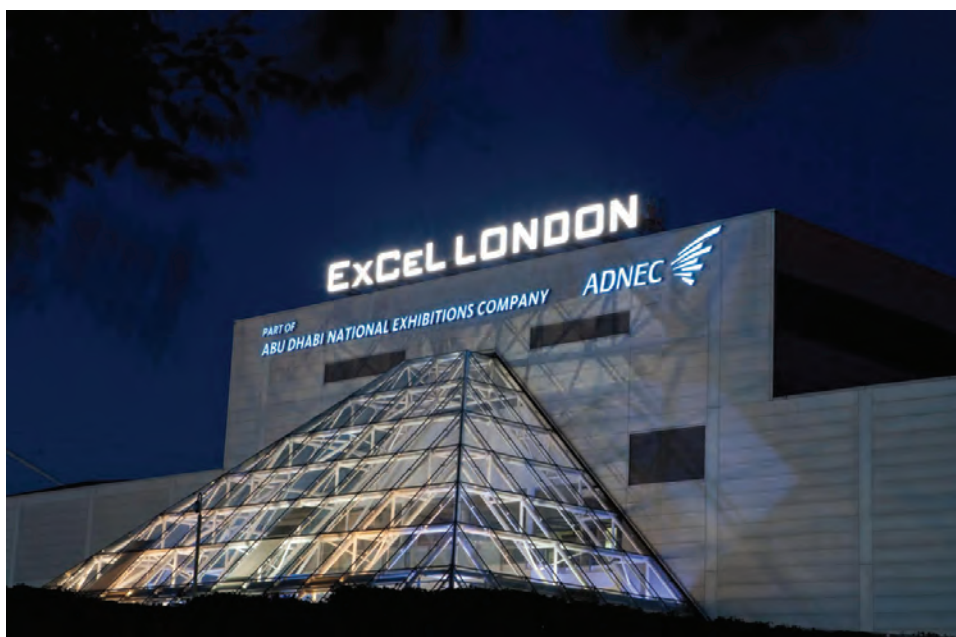


# EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR PROTECTION

Den 22. europeiske hypertensjonskongress, *European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection*, ble avholdt i London 26.- 29.04.12. Omkring 5000 deltagere fra Europa og andre verdensdeler møttes for å drøfte gammel og ny kunnskap om arteriell hypertensjon. Den norske deltagelsen var beskjeden. Kun 11 norske delegater var registrert ved kongressens avslutning. Like fullt var det norsk representasjon i møteledelse, oversiktsforedrag, oraler og postere. Kongressen var lokalisert til London ExCel som uten problemer huset hele arrangementet under ett og samme tak.

Hypertensjon er fortsatt rangert som den viktigste modifiserbare kardiovaskulære risikofaktor, og tallet på mennesker med høyt blodtrykk er økende. Et samarbeidsmøte mellom *European Society of Hypertension* (ESH) og *European Society of Cardiology* (ESC) under kongressen bar den profetiske tittelen "A world with 1.56 billion hypertensives in 2025". Hypertensjon vil således fortsatt og i stigende grad gi faglige, administrative og økonomiske utfordringer. Som et uttrykk for den akademiske interesse, omfattet årets kongress 337 orale presentasjoner og 1509 postere. I god tradisjon var det også satt av rikelig plass til symposier (12), *workshops* av forskjellig art (33), rene undervisningssesjoner (22) samt til møter i regi av ESH sine arbeidsgrupper (8). Diagnostiske og terapeutiske aspekter ble omhandlet tematisk i enkeltstående sesjoner. Ikke uventet var det viet stor oppmerksomhet til behandlingsresistent hypertensjon og renal sympatisk denervering. Dette referatet starter imidlertid med to bidrag fra kolleger fra Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Rune Mo



# SUBKLINISK HJERNESKADE VED HYPERTENSJON

*Anne Cecilie Larstorp, Seksjon for indremedisinsk forskning,  
Oslo universitetssykehus, Ullevål*

Tidlig påvisning av hypertensiv endeorgan-skade (hjerte, hjerne, nyrer og retina) er viktig med tanke på å forebygge kardiovas-kulære hendelser og bedre overlevelse. Etter alder er hypertensjon den viktigste fakto-ren for utvikling av hvit substanslesjoner i hjernen; en viktig prediktor for hjerneslag, kognitiv svikt, demens og død. Det finnes en del dokumentasjon for at hvit substans-lesjoner, påvist med MR, bør vurderes som et tidlig subklinisk tegn på hjerneskaade ved hypertensjon. Tidlige arterioklerotiske for-andringer som over tid kan lede til hjerne-slag, kognitiv svikt eller demens, er assosiert med hypertensiv endeorganskade i andre organer slik som hjerte, nyrer og retina. Noen studier tyder på at antihypertensiv behandling kan bremse forverring av hvit substanslesjoner. Med økende bruk av MR vil man trolig kunne undersøke dette nær-mere i prognostiske og terapeutiske hyper-tensjonsstudier. I mellomtiden kan målrettet undersøkelse etter subklinisk organskade som mikroalbuminuri og venstre ventrikkel-hypertrofi gi verdifull informasjon om tidlig hypertensiv skade på hjernen.

## Referanser:

1. Sierra C, López-Soto A, Coca A. Connecting cerebral white matter lesions and hyper-tensive target organ damage. *J Aging Res.* 2011;2011:438978. Epub 2011 Aug 3..
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical character-istics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701.
4. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, De Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2009;27:846-853.
5. Vlek AL, Visseren FL, Kappelle LJ, et al. Blood pressure and white matter lesions in patients with vascular disease: the SMART-MR study. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6:155-162.
6. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. *Stroke.* 1996;27:2262-2270.
7. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cere-bral white matter hyperintensities in pati-ents with stroke. The PROGRESS magnetic resonance imaging substudy. *Circulation.* 2005;112:1644-1650.

# BLODTRYKK HOS BARN, UNGDOM OG UNGE VOKSNE

*Fadl Elmula, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål*

Referatet baserer seg på to sesjoner: "BP in children and adolescens " og "Hypertension in Young". Under tittelen " Prevalence of overweight in European children" holdt M. Litwin fra Warszawa et foredrag om økende

fedme blant barn og ungdom. Han viste data fra "Population-based centile curves for triceps, subscapular, and abdominal skinfold thicknesses in Polish children and adolescents - the OLAF study" (Eur J Pediatr.

2012) som for første gang viste populasjonsbaserte verdier av kroppsfettsdistribusjon for polske barn og ungdom i alderen 7-18 år. Rapporterte hudfold-centiler er høyere enn tidligere data for barn i Warszawa og tyder på økende fedme i Polen. Siden det er påvist sterk forbindelse mellom fedme og høyt blodtrykk blant barn og ungdom i USA, vil man forvente samme utvikling i Polen og trolig resten av Europa.

På samme sesjon presenterte professor S. Lurbe fra Valencia ikke-publiserte data fra en randomisert studie om fysisk aktivitet og vektreduksjon hos barn og ungdom > 10 år ("Physical activity in prevention of obesity"). Ca. 180 barn og ungdom ble randomisert til 3 grupper: Den første gruppen fikk 60 minutter intens aerob trening 4 ganger per uke på en institusjon, gruppe

2 fikk 60 minutter intens aerob trening 4 ganger per uke som de utførte hjemme og gruppe 3 var kontrollgruppe. Resultatene etter 6 måneder viser signifikant vektredusjon hos barn og ungdom både i gruppe 1 og gruppe 2 sammenlignet med kontroll gruppen. Hun konkluderte med at fysisk aktivitet er viktig for å forebygge overvekt og fedme hos disse aldergruppene som er mer utsatt for hypertensjon og diabetesutvikling.

#### Man kan oppsummere fra denne sesjonen:

- Fedmeutvikling hos barn og ungdom i Europa er økende og innebærer stor risiko for utvikling av hypertensjon, diabetes mellitus og dermed prematur hjerte- og karsykdom.
- Fysisk trening forebygger fedme hos barn og ungdom.

## RENAL SYMPATISK DENERVERING OG RESISTENT HYPERTENSJON

*Rune Mo, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs Hospital, Trondheim*

**Renal sympatisk denervering (RDN)** vurderes i dag som mulig behandling av resistent hypertensjon i tillegg til livsstilstiltak og medikamentell intervensjon. Resistent hypertensjon defineres som manglende blodtrykkskontroll ved minimum tre medikamenter, hvorav ett diuretikum. Resistens foreligger i 5- 30 % av den hypertensive populasjon og utgjør en betydelig kardiovaskulær risiko.

I en av flere sesjoner om RDN reddegjorde professor Sverre E. Kjeldsen fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, for sympatisk overaktivitet i alle former for hypertensjon, så som grenseøkt blodtrykk, kontorhypertensjon og etablert og maskert hypertensjon. I tillegg påvises sympatisk aktivering ved en rekke kardiovaskulære sykdommer. Det sentrale prinsipp ved RDN er å redusere den sympatikoadrenerge overaktivitet som også involverer nyrene. I nyrearterienes adventitia løper torakolumbale sympatiske fibre. Sympatiske efferenser gir renal

vasokonstriksjon, redusert renal blodstrøm, økt væske- og natriumretensjon, økt reninutskelelse og glomerulær infiltrasjon. Afferensene er i sin tur koblet til sentralnervøse kardiovaskulære sentra. I sum bidrar renale sympatiske efferenser og afferenser i betydelig grad til blodtryksreguleringen. Ablasjon av de sympatiske fibre ved RDN reduserer sympatisk overaktivitet, lokalt i nyrene og generelt.

Blessing fra Heidelberg gjennomgikk selve prosedyren. Kirurgiske teknikker som splanknektomi og radikal sympatektomi ble fra 1920-årene brukt ved alvorlig hypertensjon. Dette ga god effekt på blodtrykket og tildels på endeorganskade. Prosedyrerelaterede komplikasjoner var imidlertid hyppige, og kirurgisk behandling ble forlatt i det medikamentell behandling ble etablert i 1950-årene. Nå utføres RDN ved kateterbaserte teknikker. Et ablasjonskateter plasseres via lyskepunksjon i nyrearterien og det foretas ablasjoner av sympatiske nervefi-

bre i spiralform. Normal behandlingstid er 40- 60 minutter. Prosedyren er presentert i større detalj i *Hjerteforum* nr 1 -2012.

Studieprogrammet *Symplicity Clinical Trial Program* danner det vitenskapelige grunnlag for bruk av RDN ved resistent hypertensjon. I *Symplicity-HTN1*, en *proof-of-concept*-studie, ble det utført RDN på 153 pasienter som sto på gjennomsnittlig 5 medikamenter og hadde et blodtrykk på 176/98 mmHg. Etter prosedyre falt blodtrykket 33/19 mmHg ved oppfølging etter 36 måneder. Hvis respons ble regnet som fall i systolisk blodtrykk på minst 10 mmHg, var 3-års-responsen hele 100 %. Alder over eller under 65 år var ikke prediktiv for respons. I dette materialet ble det i oppfølgingstiden påvist én nyrearteriestenose. Tre dødsfall var ikke relatert til prosedyre. I tillegg anmerkes enkelte lyskeproblemer etter arteriell punksjon. Nyrefunksjonen ble ikke påvirket i betydelig grad. I *Symplicity-HTN2* som var en randomisert, åpen studie, kom det på samme måte til god og vedvarende blodtryksreduksjon i en gruppe pasienter med resistent hypertensjon. Blodtrykket ved inklusjon var 178/96 mmHg. Tolv måneders oppfølging viste blodtryksreduksjon på 28/10 mmHg. I denne studien fikk kontrollgruppen tilbud om behandling etter 6 måneder (*cross-over*). Også i denne gruppen kom det til god blodtryksreduksjon. *Symplicity-HTN3* er en dobbelt blind randomisert studie. 530 pasienter med resistent hypertensjon blir her randomisert til renal sympatisk denervasjon + optimal medikamentell behandling eller sham-inngrep + optimal medikamentell behandling. Resultatene avventes. I sum viser *Symplicity*-programmet så langt at RDN er en trygg prosedyre med vedvarende, god blodtryksreduksjon ved resistent hypertensjon.

I en senere sesjon ble begrepet resistent hypertensjon problematisert. Foreligger det sikker resistens? Kan manglende blodtrykkkontroll skyldes dårlig etterlevelse, manglende intervensjon på livsstil (salt, vekt, alkohol), inntas medikamenter som øker BT, har man brukt for liten mansjett i forhold til armens omkrets, eller kan det foreligge kontorhypertensjon? Dernest - foreligger det sekundær hypertensjon? Er det grunn for (ny) utredning med tanke på reversible årsaker til høyt blodtrykk, så som

primær aldosteronisme, obstruktivt søvnapné syndrom, renoparenkymatøs eller renovaskulær sykdom? Hva er mekanismene bak resistens? Kan hypervolemie, sympatisk overaktivitet eller strukturell vaskulære forandringer forklare økte blodtrykk? Bakris fra Chicago anga følgende vanlige årsaker til resistent hypertensjon: Høyt saltinntak (> 5 g/dag), manglende medikamentell etterlevelse, suboptimal dose diuretika, dårlig søvnhygiene og hypokalemi.

Slike aspekter ligger til grunn for anbefalinger om grundig utredning og seleksjon av pasienter, m.a. i *Position Paper* 2012; 13:No 52 fra ESH. Hvis en etter utredning påviser sann resistent hypertensjon med behov for  $\geq 3$  medikamenter hvorav 1 diuretikum, og der blodtrykket fortsatt  $\geq 160$  mmHg ( $\geq 150$  mmHg i diabetes), kan pasienten være en kandidat for renal sympatisk denervering. Anbefalte eksklusjonskriterier er tidligere intervensjoner på nyrearteriene, nyrearteriestenose, multiple nyrearterier og eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Schlaich fra Melbourne gikk inn på sympatisk overaktivitet i en rekke tilstander med relasjon til kardiovaskulær sykdom (hypertensjon, dyslipidemi, nyresykdom, adipositas, insulinresistens, diabetes mellitus). Det er gjort mindre studier på RDN ved flere slike tilstander. Mulige applikasjoner er gitt ved ved kronisk nyresykdom (J Am Soc Nephrol 2012; *in press*), metabolsk syndrom med dokumentert bedring av glukosemetabolisme, obstruktivt søvnapné syndrom, venstre ventrikkelt hypertrofi, der RDN bedrer kardial funksjon (J Am Coll Cardiol 2012; 59), og ikke minst studeres nå RDN ved kronisk hjertesvikt i *Symplicity-HF*. Ingen av tilstandene gir i dag indikasjon for RDN, men mulighetene for en bredere indikasjon synes å være tilstede. Fremtidsentusiasmen i så måte ble uttalt av tidligere president i ESH, Chris Narkiewicz fra Gdansk - "there are no clouds in the sky"!

## Blodtrykksmåling, utredning og behandling

Diagnostikk av hypertensjon ble viet plass i flere sesjoner. Etter at kvikksølvapparatet har gått av med pensjon, har alternative teknikker som hjemmeblodtrykksmåling og 24-timers blodtrykksmåling kommet på



banen. Både hjemmemålinger og 24-timersmålinger har sterkere prediktiv verdi enn blodtryksmålinger på legekantoret. Begge metoder har sine fordeler og ulemper, men kan like gjerne oppfattes som komplementære enn som konkurrerende. I sine siste retningslinjer anbefaler det britiske *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) 24-timersmåling for å bekrefte mistanken om hypertensjon hvis kontorblodtrykket overstiger 140/90 mmHg. Nye europeiske retningslinjer forventes i 2013, og det blir spennende å se hva de faller ned på i denne sammenheng. Hvis de følger opp den britiske anbefalingen, kan kontormålinger bli et screening-instrument. Diagnosen hypertensjon vil så baseres på hjemmemålinger foretatt av pasienten selv eller ved 24-timers monitorering.

I sesjoner som omhandlet endokrin hypertensjon, ble en igjen minnet om underdiagnostiseringen av primær aldosteronisme (PA). PA kan forekomme hos 5-10 % av de hypertensive og gir hypertensjon med spesielt økt kardiovaskulær risiko. I tillegg kan så vel overproduksjon av katekolaminer (feokromocytom; paragangliom) som glukokortikoider (morbus Cushing) være bakenforliggende årsak til økt blodtrykk. Manglende påvisning av slike tilstander, også på grunn av "physician's inertia", kan unndra pasienten en kurativ behandlingsmulighet.

Under sesjonsstittelen "A world with 1.56 billion hypertensives in 2025" avsluttet Hecht-Olsen fra Glostrup med foredraget "The future of antihypertensive treatment". Med tanke på den store oppgaven som global blodtrykkskontroll nødvendigvis representerer, forslås samtidige populasjons- og individbaserte strategier. På populasjonsnivå tilstrebes en generell blodtryksreduksjon, fortrinnsvis ved ikke-farmakologiske tiltak. Med det vil en redusere antallet individer med høynormale blodtrykk så vel som antallet med etablert hypertensjon. På individnivå handler det om å identifisere hypertensive pasienter, utrede og risikostratifisere, for så å behandle i henhold til retningslinjer. Økt grad av blodtrykkskontroll kan oppnås gjennom bedret motivering av så vel lege (*inertia*) som pasient (*compliance*), og i denne sammenheng bør en utnytte de muligheter som ligger i moderne kommunikasjons- og informasjonsteknologi.

Under sesjonsstittelen "A world with 1.56 billion hypertensives in 2025" avsluttet Hecht-Olsen fra Glostrup med foredraget "The future of antihypertensive treatment". Med tanke på den store oppgaven som global blodtrykkskontroll nødvendigvis representerer, forslås samtidige populasjons- og individbaserte strategier. På populasjonsnivå tilstrebes en generell blodtryksreduksjon, fortrinnsvis ved ikke-farmakologiske tiltak. Med det vil en redusere antallet individer med høynormale blodtrykk så vel som antallet med etablert hypertensjon. På individnivå handler det om å identifisere hypertensive pasienter, utrede og risikostratifisere, for så å behandle i henhold til retningslinjer. Økt grad av blodtrykkskontroll kan oppnås gjennom bedret motivering av så vel lege (*inertia*) som pasient (*compliance*), og i denne sammenheng bør en utnytte de muligheter som ligger i moderne kommunikasjons- og informasjonsteknologi.



# NORSKE ABSTRAKTER I LONDON

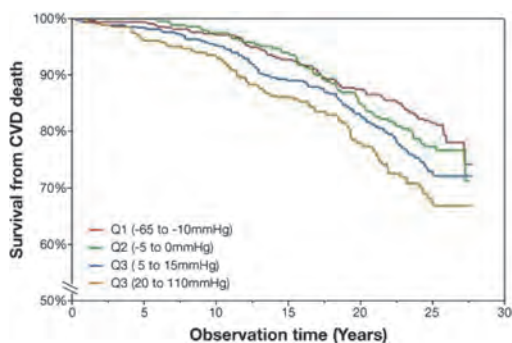
## [4C.05] Increase in exercise systolic blood pressure over time predicts higher risk of cardiovascular death

P. Skretteberg<sup>1</sup>, I. Grundvold<sup>1</sup>, S.E. Kjeldsen<sup>1,2</sup>, K. Gjesdal<sup>1,2</sup>, J.E. Eriksen<sup>2</sup>, L. Sandvik<sup>1</sup>, K. Liestøl<sup>3</sup>, G. Eriksen<sup>4</sup>, J. Bodegard<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Oslo University Hospital, Ullevaal, Oslo, Norway; <sup>2</sup>University of Oslo, Faculty of Medicine, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Department of Informatics, University of Oslo, Oslo, Norway; <sup>4</sup>Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

**Objective:** Rapid increase in blood pressure during exercise, probably reflecting arterial stiffness, is associated with marked increase in cardiovascular (CVD) death in the general population. The predictive impact of changes in exercise systolic blood pressure over time on CVD death-risk has, however never been determined before. We tested whether changes in systolic blood pressure (SBP) at exercise load 100W (SBP100) measured seven years apart predict long-term risk of CVD death.

**Design and Methods:** Of 2,014 men aged 40–59 years included in a prospective cardiovascular cohort study in 1972–1975, 1,392 remained apparently healthy according to strict entry criteria applied at inclusion when re-examined in 1979–1982. SBP was measured every second minute during bicycle exercise-ECG test with initial workload 100 W, increased by 50 W every 6 min. All 1,392 men completed 100 W or more at both examinations. Changes in SBP100 were calculated as the difference between maximum SBP100 at re-examination and baseline, and divided into quartiles according to their magnitude (Q1–Q4). Relative risks of CVD death between quartiles during follow-up until 2008 were calculated using Cox proportional hazard regression adjusted for baseline age, SBP100, smoking status, resting SBP and cholesterol.

**Results:** Mean increase in SBP100 among the 1392 men was 3 mmHg. The men with the



highest increase in SBP100 (Q4/Q3) had higher risk of CVD death compared to the men with unchanged or decreased SBP100, see figure. Q4 and Q3 were respectively associated with a 1.84-fold (95% confidence interval [CI]: 1.32–2.56) and 1.44-fold (1.06–1.98) increased risk of CVD death compared to the lowest quartile (Q1). When adjusted, Q4 had a 1.64-fold (1.16–2.33) risk of CVD death compared to Q1 while Q3 became nonsignificant.

**Conclusion:** Our data indicate that increases in exercise systolic blood pressure at 100 W over 7 years are strongly associated with long-term risk of CVD death. This strongly suggests that high exercise systolic blood pressure identifies underlying structural vascular disease in apparently healthy middle-aged men.

## [PP.21.199] High prevalence of masked hypertension in male Norwegian elite football players

H. Berge<sup>1</sup>, T. Andersen<sup>1</sup>, E. Solberg<sup>2</sup>, K. Steine<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Oslo Sports Trauma Research Center, The Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway; <sup>2</sup>Department of Medicine, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway

**Objective:** Preparticipation cardiac screening of 594 male Norwegian elite football players has shown a prevalence of hypertension (HT) grade I of 7%. There was a significant linear relationship between mean arterial pressure and both heart rate and pulse pressure, indicating increased sympathetic activity. To get a better understanding of the burden of HT in elite football players we wanted to compare ambulatory blood pressures (ABP) in players with HT grade I and players with optimal BP.

**Design and Method:** Players with HT grade I (cases) from the screening still living in Norway (n = 28) were matched for age, ethnicity and football team with players with optimal BP (controls). 24 h ABP monitoring was conducted on a day free of exercise with a portable device (Tonoport, GE Health Care) with recordings every 30 min during the day and every hour during the night. BP was categorized using daytime ABP. High ABP was defined as a mean of  $\geq 135/85$  mmHg during daytime and  $\geq 120/75$  mmHg during nighttime. High nighttime ABP or lack of nightly dip, defined as  $\leq 15/10$  mmHg, was taken as an indication of increased sympathetic activity.

**Results:** 26 Cases and 26 controls were included. Mean age was  $28 \pm 4$  years in both groups.

Among cases, 15 (58%) had sustained HT and 11 (42%) white coat HT. Among controls, 17 (65%) had normotension and 9 (35%) masked HT. Daytime ABP was significantly higher in cases,  $138.2/82.4 \pm 7.4/5.5$  mmHg, than in controls,  $131.5/78.1 \pm 7.4/7.3$  mmHg ( $p < 0.01$ ). Mean nighttime ABP was high for 16 cases and 23 controls, and 13 cases and 15 controls had no nightly dip in BP.

Conclusion: Only 58% of the players with HT grade I had sustained HT. However, among players with optimal BT, more than one third had masked HT, in particular during nighttime. In accordance with our previous finding, we suggest that masked HT may reflect stress and increased sympathetic activity in these athletes.

### **[PP.05.122] Glutathione transferase 4 genotype is a candidate for heart failure susceptibility in mice**

M. Hultström<sup>1,2</sup>, M.K. Tveitarås<sup>1</sup>, T. Skogstrand<sup>3</sup>, T.V. Karlsen<sup>1</sup>, Å. Lidén<sup>1</sup>, S. Leh<sup>4</sup>, R.K. Reed<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Biomedicine, University of Bergen Bergen, Norway; <sup>2</sup>Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>4</sup>Department of Pathology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Objective: To explain why Balb-C mice develop massive edema and have to be sacrificed within 4 days of starting combined treatment with angiotensin-II and high-salt diet, while C57Black do not.

Design and Method: Mice were treated with angiotensin-II (1 µg/24 h/kg) and high-salt diet (8%). To follow-up the strain difference Balb-C and C57Black mice were treated with lower dose Angiotensin-II (0.5 µg/24 h/kg), high-salt (3%) or both for 4 days. Gene-expression was studied using Illumina microarrays.

Results and Conclusion: The preliminary study showed that C57Black mice developed hypertension ( $117 \pm 8$  mmHg in controls vs.  $167 \pm 6$  mmHg,  $p < 0.01$ ) and had a 10% mortality over 30 days. Balb-C had a 90% mortality (sacrifice because of edema,  $p < 0.01$ ) in the first 4 days, and showed no change in blood pressure ( $107 \pm 6$  mmHg in controls vs.  $102 \pm 17$  mmHg), indicating decompensated heart failure with edema formation and loss of perfusion pressure. Both strains showed histological signs of myocardial injury (40% vs. 40%).

In the microarray study angiotensin-II and high-salt contributed to the same principal component. Balb-C showed a graded response, while C57Black had a minimal response to angiotensin II and a strong response to high-salt. This was reflected in the number of genes changed. Using

both significance (FDR  $< 0.05$ ) and magnitude (Log-ratio  $> 0.6$ ) as cut-offs identified 353 differentially expressed genes between Balb-C and C57Black. High-salt changed 66 in Balb-C and 100 in C57Black, while angiotensin-II changed 45 in Balb-C, but only three in C57Black. The combination changed 169 in Balb-C and 157 in C57Black.

In the Mouse Genome Database 6253 SNPs differing between the strains were identified. These mapped to 525 unique genes, whereof 44 matched differentially expressed genes. Gene ontology enrichment analysis of these 44 identified glutathione-transferase-activity as the most significant end-process ( $p = 4.8e-6$ ). Gsta4 was uniquely regulated in C57Black in response to the combination treatment, although Gsta2, -3, Gstt2 and Gstm1 were also regulated.

In conclusion, gene expression and genome sequence indicates that glutathione transferase 4 genotype may protect C57Black from decompensation compared to Balb-C.

### **[PP.19.126] Identification of the hemodynamic modulators (voemia, inotropy and vasoactivity) and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients**

M. Viigimaa<sup>1</sup>, W. Wojciechowska<sup>2</sup>, K. Kawecka-Jaszcz<sup>2</sup>, D. Czarnicka<sup>2</sup>, M. Kłoczek<sup>2</sup>, A. Olszanecka<sup>2</sup>, K. Stolarz-Skrzypek<sup>2</sup>, I. Toft<sup>3</sup>, G. Stergiou<sup>4</sup>, E. Nasothimiou<sup>4</sup>, V. Kotsis<sup>5</sup>, E. Agabiti Rosei<sup>6</sup>, M. Salvetti<sup>6</sup>, M. Dorobantu<sup>7</sup>, N. Martell Claros<sup>8</sup>, A. Coca<sup>9</sup>, R. Hernandez<sup>9</sup>, M. Doménech<sup>9</sup>. <sup>1</sup>Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia; <sup>2</sup>First Department of Cardiology and Hypertension, JU Medical College, Krakow, Poland; <sup>3</sup>University Hospital of North Norway, Norway; <sup>4</sup>Hypertension Centre University of Athens, Athens, Greece; <sup>5</sup>Aristotle University Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; <sup>6</sup>Clinica Medica Università di Brescia, Brescia, Italy; <sup>7</sup>Cardiology Department, Emergency Hospital of Bucharest, Bucharest, Romania; <sup>8</sup>Unidad de Hypertension, Hospital Clinico de San Carlos, Madrid, Spain; <sup>9</sup>Hypertension and Cardiovascular Unit, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction: Despite of the progress of antihypertensive drug treatment, only 20–30% out of the treated patients are achieving blood pressure control. These poor results could be partially due to the fact that doctors are having no possibilities to detect which is the hemodynamic cause of the hypertension (hypervolemia, hyperinotropy or vasoconstriction). Under these circumstances, blood pressure problem is treated like a symptom and selection of antihypertensive agents is often done independently of the hemodynamic profile of the patient.

**Objective:** Identification of the hemodynamic modulators (volemia, inotropy and vasoactivity) and hemodynamic status (MAP and SI) in uncontrolled hypertensive patients.

**Methods:** We enrolled in 9 centers 114 uncontrolled hypertensive patients with essential hypertension treated with at least 2 antihypertensive drugs. We implemented HOTMAN® system for noninvasive assessment of hemodynamic modulators and evaluation of the hemodynamic status of the patients.

**Results:** Office systolic and diastolic BP averaged 156/92 mmHg. Among the whole study group 59 (51.7%) were diagnosed as normodynamic while 33 (29%) as hypodynamic and 22 (19.3%) as hyperdynamic.

**Modulators Distribution:** One abnormal hemodynamic modulator for 35 (30.7%) patients, two for 22 (19.3) patients and three for 52 (45.6%) patients. Different combinations of hemodynamic modulators were present, the most common being concomitant hypervolemia, hypoinotropy and vasoconstriction - in 46 (40.3%) patients. Antihypertensive drug distribution in this subgroup: 89.1% used diuretics, 30.4% - vasodilator beta-blockers, 21.7% - nonvasodilator beta-blockers, 23.9% - ACEI, 73.9% - ARB, 73.9% - dihydropyridine CCB. Two hemodynamic states correspond to this subgroup: hypodynamic 31 (67.3%) patients and normodynamic 15 (32%) patients.

**Conclusion:** Data suggest there is a strong relation between hypertension and abnormal hemodynamic modulators. Careful analysis of all hemodynamic modulators should precede pharmacological treatment modification in order to achieve a normohemodynamic status. The clinical benefits potentially offered by a larger use of this technique in the daily management of patients would require to be tested by future longitudinal outcome studies.

### **[PP.33.90] Euroaction Plus: achieving blood pressure targets in a 16-week preventive cardiology programme plus intensive smoking cessation with varenicline**

K. Kotseva<sup>1</sup>, C. Jennings<sup>1</sup>, D. De Bacquer<sup>2</sup>, A. Hoes<sup>3</sup>, J. De Velasco<sup>4</sup>, S. Brusaferro<sup>5</sup>, J. Jones<sup>1</sup>, A. Mead<sup>1</sup>, S. Tonstad<sup>6</sup>, D. Wood<sup>1</sup>. <sup>1</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; <sup>2</sup>Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>3</sup>Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Cardiology, University General Hospital of Valencia, Valencia, Spain; <sup>5</sup>University Hospital Santa Maria della Misericordia, Udine, Italy; <sup>6</sup>Oslo University Hospital, Oslo, Norway

**Objective:** To determine if the EUROACTION nurse-led preventive cardiology program with an intensive smoking intervention including Varenicline (EA PLUS), could achieve more effective smoking abstinence and to improve lifestyle and risk factor management compared to usual care (UC).

**Design and Methods:** EA PLUS was a randomized controlled intervention trial carried out in Italy, the Netherlands, Spain and UK. Smokers 18-80 years with vascular disease and 50-80 years at high risk of developing cardiovascular disease were randomized to EA PLUS program or UC. The primary outcome was 7 day point prevalence of abstinence validated by breath CO <10 ppm at 16 weeks. The secondary outcomes were the proportions of patients achieving the European lifestyle and risk factor targets for CVD prevention.

**Results:** 350 Patients were randomized to EA PLUS and 346 to UC. 16 week follow-up was completed in 299 patients in EA PLUS and 288 patients in UC. 51% of patients in the EA PLUS arm were abstinent compared to 19% in UC, OR 4.5 (95%CI 3.2-6.4, p < 0.0001). Mediterranean diet score >8 was achieved by 52% of patients in EA PLUS, compared to 37% in UC (OR 1.84, p < 0.001). 16% in EA PLUS achieved the target for physical activity compared to 7% in UC (OR 2.48, p = 0.002). Significantly higher proportions of patients in EA PLUS achieved the blood pressure target (<140/90 mmHg (<130/80 mmHg in people with diabetes or vascular disease) (52% vs. 43%; OR 1.47, p = 0.03) than UC but there were no differences in lipid and glucose management. Prescribing of blood pressure lowering medication was similar in EA PLUS (51.4%) and UC (52.7%): ACE inhibitors 20.1% vs. 21%; ARBs 17% vs. 17.4%; CCBs 12.9% vs. 11.4%; beta-blockers 15.6% vs. 16.4%.

**Conclusion:** This European trial has demonstrated that the EUROACTION preventive cardiology program, with an intensive smoking cessation intervention including Varenicline, helps more patients to stop smoking and better achieve the other lifestyle and blood pressure targets for cardiovascular prevention than usual medical care.

### **[7B.12] Relationship between central pulsatile aortic and intracranial pressure in humans**

A. Adji<sup>1</sup>, M. Kim<sup>2</sup>, M.F. O'Rourke<sup>3</sup>, A.P. Avolio<sup>2</sup>, P.K. Eide<sup>4</sup>. <sup>1</sup>St. Vincent's Clinic, ASAM - MacQuarie University, Sydney, Australia; <sup>2</sup>ASAM - MacQuarie University, Sydney, Australia; <sup>3</sup>St. Vincent's Clinic, University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Oslo University Hospital, Oslo, Norway



Logical management of hypertension and its neurological complications requires understanding of the mechanisms determining pulsatile cerebral blood flow, their disturbance in disease, and their amelioration with therapy. To date, emphasis has been directed to compliance of arterial and arteriolar vessels within the skull. This approach differs from approaches addressing pulsatile function in vascular beds elsewhere. In 10 patients with normal pressure hydrocephalus (NPH), the relationships between central aortic pressure (AP) and intracranial pressure (ICP) waves were studied prior to establishment of a required cerebrospinal fluid shunt to the pleural cavity. Pressures were measured from within the radial artery and cerebral ventricle with matched, fluid-filled, high-frequency manometers. Radial pressure waves were converted to aortic waves using SphygmoCor®. Simultaneously recorded AP and ICP waves were ensemble-averaged and compared in the time and frequency domains. Basic characteristics of patients were: diagnosed NPH with typical clinical features; age  $76 \pm 4$  years, 6 males, brachial systolic  $149 \pm 19$  mmHg, diastolic  $62 \pm 13$  mmHg, mean pressure  $90 \pm 8$  mmHg, mean ICP  $0.5 \pm 3.7$  mmHg, pulse AP  $60 \pm 13$  mmHg, pulse ICP  $6 \pm 2$  mmHg. Intracranial and aortic pressure waves were similar and ratio of ICP/AP amplitude was  $0.08 \pm 0.01$ . Similarity in the time domain was confirmed by similarity of ICP/AP of the first 3 harmonics (which contained 98% of waveform energy) and mean phase delay close to but not significantly different from zero. Close correspondence of ICP and AP pressure waveforms in both time and frequency domains indicates that ICP pulsations are caused by pulsations of pressure in cerebral arteries without any appreciable effect of venous pressure or arterial compliance. Since aortic pressure pulsations are markedly effected by wave reflection from the lower body, one must consider effects of drugs on systemic wave reflection when attempting to reduce pulsations of intracranial pressure and flow.

## [7B.10] Large reduction in sbp in acute stroke is associated with an increased risk of early adverse events: results from the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial

E. Sandset<sup>1</sup>, G. Murray<sup>2</sup>, P. Bath<sup>3</sup>, S. Kjeldsen<sup>1</sup>, E. Berge<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway; <sup>2</sup>Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; <sup>3</sup>Stroke Trials Unit, University of Nottingham, Nottingham, UK

Background: The Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial(SCAST) found no benefits of the angiotensin receptor blocker candesartan in

acute stroke. In the present report we have investigated the impact of a change in blood pressure, at different levels of systolic blood pressure (SBP) at trial entry.

Methods: The Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial is a North-European, randomized- and placebo-controlled, double blind trial of candesartan in patients with acute stroke and elevated blood pressure. In total, the trial recruited 2029 patients presenting within 30 h of acute ischemic or hemorrhagic stroke and with SBP >140 mmHg. Trial treatment was administered for 7 days, with doses increasing from 4 to 16 mg once daily during the first three days. The difference in SBP between baseline and day 2 was used as the measure of change in SBP. The difference in SBP was analyzed as a categorical variable, divided into four groups of equal size. The risk of early adverse events (defined as stroke progression, stroke recurrence and symptomatic hypotension) was tested within each tertile of baseline SBP using logistic regression.

Results: Information on change in SBP was available in 1997 patients. The mean blood pressure at baseline was 171/90 mmHg and mean difference in SBP from baseline to day 2 was  $-12.7 \pm 21.9$  mmHg. The figure shows the risk of early adverse events within each tertile of SBP: In patients with the lowest SBP at baseline, a large drop in SBP was associated with an increased risk of early adverse events (OR 3.63, 95%CI 1.09-12.11). The same trend was seen in the patients with the highest baseline SBP (OR 2.25, 95%CI 0.94-5.38). No differences were seen in the group with moderately elevated SBP at baseline.

Conclusion: Our findings support the suggestion that a large blood pressure reduction can have a

Abstract 7B.10 – Figure.

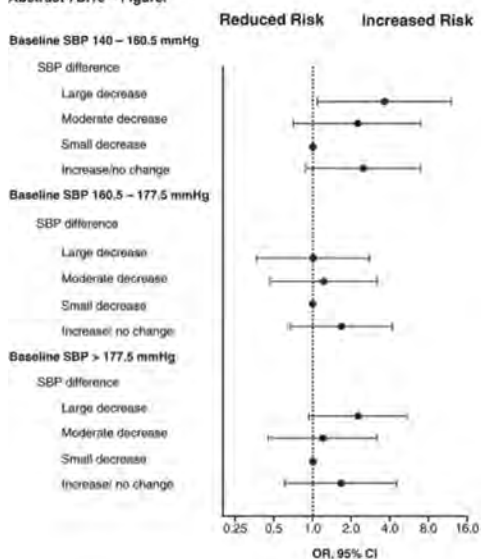


Table.

| Baseline PP | CV events/n<br>B + A | CV events/n<br>B + H | HR   | 95%CI       | p         |
|-------------|----------------------|----------------------|------|-------------|-----------|
| High        | 120/1,929<br>(6.2%)  | 164/1,990<br>(8.2%)  | 0.75 | (0.60–0.95) | p = 0.018 |
| Medium      | 89/1,924<br>(4.6%)   | 115/1,887<br>(6.1%)  | 0.74 | (0.56–0.98) | p = 0.034 |
| Low         | 79/1,888<br>(4.2%)   | 85/1,881<br>(4.5%)   | 0.91 | (0.67–1.23) | p = 0.54  |

n = Number of patients.

detrimental effect in the acute phase of stroke, and that the risk is highest in patients with low blood pressure at baseline (see Figure on page e110).

## [PP.28.438] Benazepril + amlodipine is superior to benazepril + hydrochlorothiazide irrespective of baseline pulse pressure. subanalysis of the ACCOMPLISH-trial

P. Skoglund<sup>1</sup>, P. Svensson<sup>1</sup>, B. Dahlöf<sup>2</sup>, S.E. Kjeldsen<sup>3,4</sup>, H. Ibsen<sup>5</sup>, K.A. Jamerson<sup>4</sup>, M. Weber<sup>6</sup>, Y. Jia<sup>7</sup>, D. Zappe<sup>7</sup>, J. Östergren<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; <sup>3</sup>Ullevaal Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway; <sup>4</sup>University of Michigan Health System, Ann Arbor, USA; <sup>5</sup>Glostrup University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>6</sup>SUNY Downstate Medical College, Brooklyn, USA; <sup>7</sup>Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, USA

Objective: Pulse pressure (PP) is an indicator of arterial stiffness with known relation to cardiovascular (CV) disease. The ACCOMPLISH trial

in 11,499 hypertensive patients with widely varying PP levels reported improved CV outcomes for the patients randomized to the combination of benazepril + amlodipine (B + A) compared to the combination of benazepril + hydrochlorothiazide (B + H). The aim of this analysis was to investigate if the treatment differences in CV morbidity and mortality were similarly preserved in relation to baseline PP.

Design and Method: The ACCOMPLISH Trial investigated intensive antihypertensive combination treatment with B + A or B + H in 11,499 patients with systolic hypertension and additional CV risk factors. We analyzed the effect on CV outcomes in relation to tertiles of baseline PP.

Results: Between-treatment hazard ratios across PP tertiles for the primary endpoint of this analysis, CV mortality/nonfatal MI/nonfatal stroke, are presented in the table:

When comparing treatment hazard ratios between tertiles of PP there were no difference between PP groups (high PP vs. low PP, p = 0.34, medium PP vs. low PP, p = 0.33, high PP vs. medium PP, p = 0.93 and overall among tertiles, p = 0.56). There was, however, no significant treatment difference (p = 0.54) in CV outcomes in patients with the lowest PP whereas in the high and medium PP groups the treatment effect was preserved.

Conclusion: Although the numerical treatment effect in favor of B + A is larger in the highest and medium tertiles of PP there is no significant difference when comparing hazard-ratios between tertiles of PP. Thus the combination of amlodipine and benazepril instead of hydrochlorothiazide and benazepril is warranted in high risk hypertensives irrespective of pulse pressure.

