

## Nytt behandlingsprinsipp ved hjertesvikt?

Hemming av en bestemt mikro-RNA kan bli en ny strategi for behandling av hjertesvikt.

Kalsiumpumpen SERCA2a transporterer kalsiumioner fra cytosol til det endoplasmatiske retikulum. Ved hjertesvikt har denne pumpen nedsatt aktivitet. Gjennom en musemodell har forskere nå funnet en mulig måte å restituere SERCA2a på (1). Mikro-

RNA er en type RNA som regulerer mengden av bestemte mRNA, og dermed proteinene de koder for. Ved å screene det humane mikro-RNAomet (825 ulike molekyler) fra svikthjerter, fant man at *miR-25* var økt og at det hemmet mRNA for SERCA2a-



Foto: Sciencephoto/NTB Scanpix

Ca<sup>++</sup>-pumpen. Hjertesvikt i musemodellen ble laget ved å snøre sammen aorta for å øke blodets strømningsmotstand. Mens virusmediert overuttrykk av *miR-25* i musehjerter in vivo ga redusert SERCA2a-funksjon og tap av kontraktile evne, viste anti-*miR-25* motsatt effekt. Når anti-*miR-25* ble injisert etter tre måneders sviktutvikling, var mye av svikttegnene reversert etter seks måneder.

– Dette er veldig spennende resultater, sier professor Finn Olav Levy, Avdeling for farmakologi, Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus og leder for K.G. Jebsen-senter for hjerteforskning. – Den samme gruppen har nylig vist at genterapi med SERCA2a gir bedring av hjertesvikt både i forsøksdyr og pasienter. Hvis denne effekten kan oppnås ved å slå ut spesifikke miRNA, åpner det for nye behandlingsmuligheter, mener Levy.

– Disse funnene gjør også at vi må tenke nytt om betablokkere ved hjertesvikt, siden en effekt av betablokkere er redusert funksjon av SERCA2a. SERCA2a-knockoutmusene som er benyttet i studien, er utviklet i professor Geir Christensens gruppe ved K.G. Jebsen-senter for hjerteforskning og Senter for hjertesviktforskning, Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus. Det er gledelig at norsk forskning har kunnet bidra til disse funnene, sier Finn Olav Levy.

**Haakon B. Benestad**  
Universitetet i Oslo

### Litteratur

1. Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Muñoz A et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 2014; 508: 531–5.

## Er subgruppeanalyser troverdige?

Subgruppeanalyser er ofte dårlig beskrevet i protokollene ved randomiserte, kontrollerte studier.

Randomiserte, kontrollerte studier omfatter vanligvis heterogene grupper, og det rapporteres ofte om subgruppeeffekter. En internasjonal forskergruppe med norsk deltakelse har nå undersøkt hvordan slike analyser planlegges og rapporteres i randomiserte, kontrollerte studier (1).

Gruppen undersøkte 894 studieprotokoller godkjent av seks forskningsetiske komiteer i Sveits, Tyskland og Canada i perioden 2000–03. Subgruppeanalyser var planlagt i 252 protokoller (28%). Av disse ble det fremsatt en klar hypotese for minst én subgruppeanalyse i bare 17 protokoller (7%) og

i ti (4%) med forventet retning på effekten. Originalartiklene med publiserte resultater ble funnet for 515 protokoller, og i 246 av disse (48%) ble det rapportert om minst én subgruppeanalyse. I 33% av disse hevdet forfatterne at subgruppeanalyser var spesifisert på forhånd, men dette stemte ikke for rundt en tredel av de respektive protokollene. I 86 artikler påsto forfatterne at det var en subgruppeeffekt, men for bare 42% av de respektive protokollene ble det rapportert at subgruppeanalysen var planlagt.

– Denne studien minner oss om at resultater som følger av analyser i undergrupper må tolkes forsiktig, sier professor Pål R. Romundstad ved Institutt for samfunnsmedisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. – Som forfatter kan det være fristende å vektlegge statistisk signifi-

kante subgruppeanalyser selv om de hviler på et skjørt grunnlag, blant annet for å få studien publisert i anerkjente tidsskrifter. Gjøres det mange nok analyser av undergruppene, vil man fort kunne ende opp med et falskt positivt funn, og dette bør lesere være klar over. Analyser av undergrupper kan være med på å identifisere pasientgrupper der behandlingen er effektiv, men svært ofte vil slike analyser være utsatt for tilfelldighetenes spill, påpeker Romundstad.

**Trine B. Haugen**  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. DISCO study group. Subgroup analyses in randomized controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. *BMJ* 2014; 349: g4539.