

Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of **"Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID- 19: a multinational registry analysis"**. *Lancet*. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107

und an Richard Horton (Herausgeber von The Lancet).

Bedenken hinsichtlich der statistischen Analyse und der Datenintegrität

Die retrospektive, beobachtende Studie von 96.032 hospitalisierten COVID-19-Patienten aus sechs Kontinenten berichtete über eine erheblich erhöhte Sterblichkeit (~30 % überhöhte Sterblichkeit) und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Verwendung der 4-Aminochinolin-Medikamente Hydroxychloroquin und Chloroquin. Diese Ergebnisse hatten einen erheblichen Einfluss auf die öffentliche Gesundheitspraxis und die Forschung.

Die WHO hat die Rekrutierung für den Hydroxychloroquin-Arm in ihrer SOLIDARITY-Studie gestoppt. Die britische Zulassungsbehörde MHRA hat einen vorübergehenden Rekrutierungsstopp für alle Hydroxychloroquin-Studien in Großbritannien (Behandlung und Prävention) gefordert, und Frankreich hat seine nationale Empfehlung für den Einsatz von Hydroxychloroquin in der COVID-19-Behandlung geändert und ebenfalls Studien gestoppt.

Die anschließenden Schlagzeilen in den Medien haben bei Teilnehmern und Patienten, die an randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) teilnehmen, die den potenziellen Nutzen und die Risiken dieser Medikamente bei der Behandlung und Prävention von COVID-19-Infektionen untersuchen sollen, erhebliche Bedenken ausgelöst. Es besteht ein einheitlicher Konsens darüber, dass gut durchgeführte RCTs notwendig sind, um Politik und Praxis zu informieren.

Diese Auswirkung hat viele Forscher auf der ganzen Welt dazu veranlasst, die betreffende Publikation genau unter die Lupe zu nehmen. Diese Überprüfung hat sowohl methodische als auch datenschutzrechtliche Bedenken aufgeworfen. Die wichtigsten Bedenken sind im Folgenden aufgeführt:

1. Es erfolgte eine unzureichende Adjustierung für bekannte und gemessene Confounder (Krankheitsschwere, zeitliche Effekte, Standorteffekte, verwendete Dosis).
2. Die Autoren haben sich nicht an die Standardpraktiken in der Gemeinschaft für maschinelles Lernen und Statistik gehalten. Sie haben ihren Code oder ihre Daten nicht veröffentlicht. Es gibt keine Erklärung über die Freigabe und Verfügbarkeit von Daten/Code in dem Papier. The Lancet war unter den vielen Unterzeichnern der [Wellcome-Stellungnahme zur gemeinsamen Nutzung von Daten für COVID-19-Studien](#).
3. Es gab keine ethische Prüfung.
4. Es gab keine Erwähnung der Länder oder Krankenhäuser, die zur Datenquelle beigetragen haben und

keine Danksagungen zu ihren Beiträgen. Eine Anfrage bei den Autoren nach Informationen über die beitragenden Zentren wurde abgelehnt.

5. Die Daten aus Australien sind nicht kompatibel mit den Regierungsberichten (zu viele Fälle für nur fünf Krankenhäuser, mehr Todesfälle im Krankenhaus als im gesamten Land während des Studienzeitraums aufgetreten waren). Surgisphere (die Datenfirma) haben seitdem erklärt, dass dies ein Fehler von

Klassifizierung eines Krankenhauses aus Asien. Dies weist auf die Notwendigkeit einer weiteren Fehlerprüfung in der gesamten Datenbank hin.

6. Daten aus Afrika deuten darauf hin, dass fast 25 % aller COVID-19-Fälle und 40 % aller Todesfälle auf dem Kontinent in mit Surgisphere assoziierten Krankenhäusern auftraten, die über eine hochentwickelte elektronische Patientendatenerfassung und Patientenüberwachung verfügten, die in der Lage war, "nicht anhaltende [mindestens 6 Sekunden] oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern" zu erkennen und aufzuzeichnen. Sowohl die Anzahl der Fälle und Todesfälle als auch die detaillierte Datenerfassung erscheinen unwahrscheinlich.

7. Ungewöhnlich geringe berichtete Varianzen in den Ausgangsvariablen, Interventionen und Ergebnissen zwischen den Kontinenten (Tabelle S3).

8. Mittlere Tagesdosen von Hydroxychloroquin, die 100 mg über den FDA-Empfehlungen liegen, wobei 66 % der Daten aus nordamerikanischen Krankenhäusern stammen.

9. Unplausible Verhältnisse der Verwendung von Chloroquin zu Hydroxychloroquin in einigen Kontinenten

10. Die angegebenen engen 95%-Konfidenzintervalle für die Hazard Ratios sind unwahrscheinlich. Zum Beispiel,

Für die australischen Daten würde dies etwa die doppelte Anzahl der erfassten Todesfälle erfordern, als in der Arbeit berichtet wurde.

Die Patientendaten wurden durch elektronische Patientenakten erlangt und befinden sich im Besitz der US-Firma *Surgisphere*. Auf eine Anfrage nach den Daten hat Professor Mehra geantwortet: "**Unsere Vereinbarungen zur gemeinsamen Nutzung von Daten mit den verschiedenen Regierungen, Ländern und Krankenhäusern erlauben es uns leider nicht, Daten zu teilen.**"

Angesichts der enormen Bedeutung und des Einflusses dieser Ergebnisse halten wir es für zwingend erforderlich, dass:

1. Die Firma *Surgisphere* macht Angaben zur Datenherkunft. Zumindest ist dies bedeutet die gemeinsame Nutzung der aggregierten Patientendaten auf Krankenhausebene (für alle Kovariaten und Outcomes)

2. Eine unabhängige Validierung der Analyse wird von einer von der Weltgesundheitsorganisation einberufenen Gruppe oder mindestens einer anderen unabhängigen und angesehenen Institution durchgeführt. Dies würde

zusätzliche Analysen nach sich ziehen (z. B. die Feststellung, ob es einen Dosis-Effekt gibt), um die Gültigkeit der Schlussfolgerungen zu bewerten

3. Es besteht ein offener Zugang zu allen oben genannten Vereinbarungen zur gemeinsamen Nutzung von Daten, um sicherzustellen, dass in jeder Gerichtsbarkeit alle gewonnenen Daten rechtmäßig und ethisch korrekt erhoben wurden und die Aspekte des Datenschutzes der Patienten respektiert werden

Im Interesse der Transparenz bitten wir The Lancet außerdem, die Peer-Review-Kommentare, die dazu führten, dass dieses Manuskript zur Veröffentlichung angenommen wurde, offen zugänglich zu machen.

Dieser offene Brief ist von Klinikern, medizinischen Forschern, Statistikern und Ethikern aus der ganzen Welt unterzeichnet. Die vollständige Liste der Unterzeichner und Zugehörigkeiten finden Sie unten.

Liste der Unterzeichner

Dr. James Watson (Statistiker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)¹

Professor Amanda Adler (Trialist & Kliniker, Direktor der Diabetes Trials Unit, UK)

Dr. Ravi Amaravadi (Forscher, Universität von Pennsylvania, USA)

Dr. Ambrose Agweyu (Medizinischer Forscher, KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenia)

Professor Michael Avidan (Kliniker, Washington University in St. Louis, USA)

Professor Nicholas Anstey (Kliniker, Menzies School of Health Research, Australien)

Dr. Yaseen Arabi (Kliniker, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Saudi-Arabien)

Dr. Elizabeth Ashley (Klinikerin, Direktorin der Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit, Laos) Professor Kevin Baird (Forscher, Leiter der Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesien)

Professor Francois Balloux (Forscher, Direktor des UCL Genetics Institute, UK)

Dr. Clifford George Banda (Kliniker, Universität von Kapstadt, Südafrika)

Dr. Edwine Barasa (Gesundheitsökonomin, KEMRI-Wellcome Trust Forschungsprogramm, Kenia)

Professor Karen Barnes (Klinische Pharmakologie, Universität von Kapstadt, Südafrika)

Professor David Boulware (Forscher & Versuchsleiter, Universität von Minnesota, USA)

Professor Buddha Basnyat (Kliniker, Leiter der Oxford University Clinical Research Unit - Nepal, Nepal) Professor Philip Bejon (Medizinischer Forscher, Direktor des KEMRI-Wellcome Trust Forschungsprogramms, Kenia) Professor Mohammad Asim Beg (Kliniker/Forscher, Aga Khan Universität, Pakistan)

Professor Emmanuel Bottieau (Kliniker, Institut für Tropenmedizin, Antwerpen, Belgien)

Dr. Sabine Braat (Statistikerin, Universität von Melbourne, Australien)

Professor Frank Brunkhorst (Kliniker, Universitätsklinikum Jena, Deutschland)

Dr. Todd Campbell Lee (Forscher, McGill University, Kanada)

Professor Caroline Buckee (Epidemiologin, Harvard TH Chan School of Public Health, USA)

Dr. James Callery (Kliniker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Professor John Carlin (Statistiker, Universität von Melbourne & Murdoch Children's Research Institute, Australien)

Dr. Nomathemba Chandiwana (Forschungskliniker, Universität von Witwatersrand, Südafrika)

Dr. Arjun Chandna (Kliniker, Kambodscha Oxford Medical Research Unit, Kambodscha)

Professor Phaik Yeong Cheah (Ethiker/Pharmakologe, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand) Professor Allen Cheng (Kliniker, Monash University, Australien)

Professor Leonid Churilov (Statistiker, Universität von Melbourne, Australien)

Professor Ben Cooper (Epidemiologe, Universität Oxford, UK)

Dr. Cintia Cruz (Pädiaterin Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Professor Bart Currie (Direktor, HOT NORTH, Menzies School of Health Research, Australien)

Professor Joshua Davis (Kliniker, Präsident der Australasian Society for Infectious Diseases, Australien)

Dr. Jeremy Day (Kliniker, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Nicholas Day (Kliniker, Direktor der Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Dr. Hakim-Moulay Dehbi (Statistiker, University College London, UK)

Dr. Justin Denholm (Kliniker, Forscher, Ethiker, Doherty Institute, Australien)

Dr. Lennie Derde (Intensivmediziner/Forscher, University Medical Center Utrecht, Die Niederlande)

Professor Keertan Dheda (Kliniker/Forscher, Universität Kapstadt, & Groote Schuur Hospital, Südafrika) Dr. Meहुल Dhorda (Klinischer Forscher, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Professor Annane Djillali (Dekan der medizinischen Fakultät, Simone Veil Université, Frankreich)

Professor Arjen Dondorp (Kliniker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Dr. Joseph Doyle (Kliniker, Monash University und Burnet Institute, Australien)

Dr. Anthony Etyang (Medizinischer Forscher, KEMRI-Wellcome Trust Forschungsprogramm, Kenia)

Dr. Caterina Fanello (Epidemiologin, Universität Oxford, UK)

Professor Neil Ferguson (Epidemiologe, Imperial College London, UK)

Professor Andrew Forbes (Statistiker, Monash University, Melbourne, Australien)

Professor Oumar Gaye (Klinischer Forscher, Universität Cheikh Anta Diop, Senegal)

Dr. Ronald Geskus (Leiter der Statistik an der Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Dave Glidden (Biostatistik, Universität von Kalifornien, USA)

Professor Azra Ghani (Epidemiologe, Imperial College London, UK)

Prof. Philippe Guerin (Medizinischer Forscher, University of Oxford, UK)

Dr. Raph Hamers (Kliniker/Trialist, Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesien)

Professor Peter Horby (Klinischer Forscher, Zentrum für Tropenmedizin und Globale Gesundheit, Universität Oxford) Dr. Jens-Ulrik Jensen (Kliniker/Trialist, Universität Kopenhagen, Dänemark)

Dr. Hilary Johnstone (Arzt für klinische Forschung, unabhängig)

Professor Kevin Kain (Klinischer Forscher, Universität von Toronto, Kanada)

Dr. Sharon Kaur (Ethikerin, Universität von Malaya, Malaysia)

1 Für Korrespondenz: james@tropmedres.ac

Dr. Evelyne Kestelyn (Leiterin der klinischen Studien, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Dr. Tan Le Van (Medizinischer Forscher, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Katherine Lee (Statistikerin, Universität Melbourne, Australien)

Professor Laurence Lovat (Klinischer Direktor des Wellcome EPSRC Centre for Interventional & Surgical Sciences, UCL, UK) Professor Kathryn Maitland (Klinikerin, Imperial College London/KEMRI Wellcome Trust Programm, Kenia)

Dr. Julie Marsh (Statistikerin, Telethon Kids Institute, Australien)

Professor John Marshall (Kliniker/Forscher, Universität von Toronto, Kanada)

Dr. Gary Maartens (Kliniker, Universität von Kapstadt, Südafrika)

Professor Mayfong Mayxay (Kliniker/Forscher, Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit, Laos) Dr. John McKinnon (Kliniker/Forscher, Wayne State University, USA)

Dr. Laura Merson (Klinische Forscherin, University of Oxford, UK)

Dr. Alistair McLean (Medizinischer Forscher, University of Oxford, UK)

Professor Ramani Moonesinghe (Klinischer Forscher, University College London, UK)

Professor Bryan McVerry (Medizinischer Forscher, Universität von Pittsburgh, USA)

Professor William Meurer (Kliniker/Medizinforscher, Universität von Michigan, USA)

Dr. Kerry Moore (Epidemiologin, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK)

Dr. Rephaim Mpofo (Kliniker, Universität von Kapstadt, Südafrika)

Dr. Mavuto Mukaka (Statistiker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Dr. Srinivas Murthy (Klinischer Forscher, Universität von British Columbia, Kanada)

Professor Kim Mulholland (Kliniker, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK)

Professor Alistair Nichol (Klinischer Forscher, Monash University, Australien)

Professor Francois Nosten (Kliniker, Direktor der Shoklo Malaria Research Unit, Thailand)

Dr. Matthew O'Sullivan (Kliniker, Westmead Hospital & University of Sydney, Australien)

Professor Piero Olliaro (Klinischer Forscher, Universität Oxford, UK)

Professor Marie Onyamboko (Klinische Forscherin, Kinshasa School of Public Health, DRC)

Dr. Marcin Osuchowski (Medizinischer Forscher, Ludwig Boltzmann Institut, Österreich)

Professor Catherine Orrell (Klinische Pharmakologin, Universität von Kapstadt, Südafrika)

Professor Jean Bosco Ouedraogo (Medizinischer Forscher, WWARN, Burkina Faso)

Dr. Elaine Pascoe (Statistikerin, Universität von Queensland, Australien)

Professor David Paterson (Kliniker, Direktor, UQ Centre for Clinical Research, Australien)

Dr. Kajaal Patel (Kinderarzt, Kambodscha Oxford Medical Research Unit, Kambodscha)

Dr. Tom Parke (Statistiker, Berry Consultants, UK)

Professor Philippe Parola (Forscher, Universität Aix-Marseille, Frankreich)

Professor Paul Newton (Kliniker, Universität Oxford, UK)

Professor David Price (Statistiker, Doherty Institute & University of Melbourne, Australien)

Professor Richard Price (Kliniker, Menzies School of Health Research, Australien)

Professor Sasithon Pukrittayakamee (Kliniker, Mahidol Universität, Thailand)

Dr. Ben Saville (Statistiker, Berry Consultants & Vanderbilt University)

Professor Jason Roberts (Pharmazeut/Kliniker, The University of Queensland, Australien)

Professor Stephen Rogerson (Kliniker, Universität von Melbourne, Australien)

Professor Kathy Rowan (Forscherin, Direktorin der ICNARC Clinical Trials Unit, UK)

Dr. William Schilling (Kliniker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Dr. Anuraj Shankar (Kliniker/Trialist, Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesien)

Professor Sanjib Kumar Sharma (Kliniker, Koirala Institute of Health Sciences, Nepal)

Professor Julie Simpson (Statistikerin, Universität von Melbourne, Australien)

Professor Frank Smithuis (Klinischer Forscher, Direktor der Myanmar Oxford Tropical Research Unit, Myanmar)

Dr. Tim Spelman (Statistiker, Burnet Institute, Australien)

Dr. Kasia Stepniewska (Statistikerin, University of Oxford, UK)

Dr. Nathalie Strub Wourgaft (Klinikerin, *Initiative "Drugs for Neglected Diseases"*, Schweiz)

Dr. Aimee Taylor (Statistikerin, Harvard T.H. Chan School of Public Health, USA)

Dr. Walter Taylor (Kliniker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Professor Guy Thwaites (Kliniker, Direktor der Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Tran Tinh Hien (Kliniker, Oxford Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Steven Tong (Kliniker, Universität von Melbourne, Australien)

Professor Paul Turner (Kliniker/Forscher, Direktor der Cambodia Oxford Medical Research Unit, Kambodscha) Professor Ross Upshur (Leiter der Abteilung für klinische öffentliche Gesundheit, Universität Toronto, Kanada)

Professor Rogier van Doorn (Klinischer Mikrobiologe, Universität Oxford, UK)

Professor Sir Nicholas White (Kliniker, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)

Professor Thomas Williams (Kliniker, KEMRI-Wellcome Trust Forschungsprogramm, Kenia)

Professor Chris Woods (Forscher, Duke University, USA)

Dr. Sophie Yacoub (Klinikerin, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)

Professor Marcus Zervos (Forscher, Wayne State University School of Medicine, USA)