

29. Dicembre

Molte cose che sappiamo su questa pandemia sono false o inattendibili

*È bello non lasciare traccia.
Se penso che i passi dei primi astronauti sulla luna
hanno lasciato orme che stanno ancora lì per mancanza di vento e di pioggia,
benedico i miei che si ricoprono.
La traccia indelebile dello scarpone di Armstrong
è un chiodo fisso per me, vorrei andare lassù con una scopa a cancellarla.*
Erri De Luca

Attualmente una quantità incredibile di dati "ospedalieri screditati" a livello globale continuano ad essere citati in letteratura come "affidabili" nelle principali riviste e riproposti dai soli tele-esperti in più occasioni. Questi dati palesemente inesatti costituiscono l'impalcatura di supporto all'intero edificio di conoscenze sulla pandemia e la loro veridicità condiziona scelte terapeutiche e il nostro stile di vita da adottare.

Prendere decisioni significa ragionare in condizioni di incertezza che aumenta in presenza di dati inesatti che creano problemi per una corretta applicazione dei criteri MCDA Multi-Criteria Decision Analysis bloccando l'attuazione di Modelli di prioritizzazione attraverso matrici decisionali per stabilire i criteri, i livelli di rischio, di un intervento

[Nel giugno 2020](#), nell'ambito del più grande scandalo di ricerca della pandemia, due delle più prestigiose riviste mediche ritiravano ciascuno uno studio di alto profilo sui pazienti COVID-19. Migliaia di notizie, tweet e commenti accademici denunciarono lo "scandalo", ma a quanto pare molti ricercatori non se ne accorsero.

In un esame dei più recenti **200 articoli accademici** pubblicati nel 2020 che citano quei documenti, *Science* ha scoperto che più della metà, inclusi molti nelle riviste più importanti, hanno utilizzato i documenti caduti in disgrazia (inattendibili) per supportare i risultati scientifici ed hanno ignorato le ritrattazioni.

Il COVID-19 è un argomento così scottante che gli editori erano e continuano ad essere disposti a pubblicare senza un'adeguata verifica anche di fronte alle ritrattazioni che hanno fatto notizia a livello mondiale, come ad esempio le osservazioni fortemente critiche del *Medical College of Wisconsin* a uno studio ritirato del 1998 su *The Lancet* che collegava erroneamente la vaccinazione all'autismo.

Entrambi i documenti dello scandalo ritirati sul COVID-19, uno sul *New England Journal of Medicine (NEJM)* e l'altro su *Lancet*, erano basati su quello che sembrava essere un enorme database di cartelle cliniche compilato dagli ospedali di tutto il mondo, **Surgisphere**, una piccola azienda gestita dal chirurgo vascolare **Sapan Desai**. In allegato troverai dossier di

Lo scandalo Surgisphere: cosa è andato storto?

Catherine Offord

Che ti consentirà di aver un quadro preciso sul mondo delle ritrattazioni pandemiche
Ma dei **200 articoli** esaminati da *Science*, tutti pubblicati dopo le ritrattazioni, **105** citavano impropriamente uno degli studi screditati. In diversi casi è stata una fonte primaria per una meta-

analisi che combinava più studi per trarre conclusioni generali. Nella maggior parte degli studi, questi sono stati citati come un supporto scientifico.

Science ha anche selezionato una manciata di articoli che citavano acriticamente un influente preprint di aprile basato sullo stesso set di dati di **Surgisphere**, che descriveva il farmaco antiparassitario **ivermectina** come utile nei casi critici di COVID-19.

Ma in quel periodo la produzione editoriale pandemica era fuori controllo

Ivan Oransky, co-fondatore del sito web **Retraction Watch**, afferma che tali errori si verificano perché *"le persone o intenzionalmente o per negligenza non controllano i riferimenti"*. *Molti autori copiano e incollano elenchi di citazioni apparentemente rilevanti da documenti simili senza leggerli effettivamente*, dice. *"È spaventoso. È terribile, ma comune."*

Nella sezione Anatomia Patologica di versonondove (vedi) scrivevo :

Agli amici della FIMP ed a chi legge: nelle ultime settimane (maggio), durante la stesura di questo draft, ho più volte provato difficoltà ed un certo imbarazzo. Alcuni lavori contenuti in molte metanalisi, se letti dettagliatamente, presentano errori metodologici ed evidenti incongruenze statistiche, inoltre molte delle references riportate derivano da database che assicurano di gestire "numeri" provenienti da ospedali di tutto il mondo, ma che in realtà sono dei contenitori vuoti (SURGISPHERE) che forniscono "dati manipolati" per dimostrare l'efficacia e la nocività di farmaci e molecole in sperimentazione in pazienti COVID-19. Se ne sono accorti anche 182 ricercatori che, pochi giorni fa, in una lettera a Lancet hanno denunciato la proliferazione "virale" di lavori poco attendibili che purtroppo alimentano il sensazionalismo irresponsabile dei media e consentono a discutibili "esperti" di discettare dall'alba al tramonto in demenziali talk televisivi. Lo stesso Lancet e il New England Medicine nel giro di un mese hanno ritrattato i risultati sperimentali pubblicati, da prestigiosi ricercatori della Harvard Medical School o del Policlinico universitario di Zurigo che peraltro, hanno ritirato frettolosamente quanto pubblicato. E' uno scenario caotico con sempre più ricercatori cooptati da aziende che perseguono l'obiettivo di far entrare una loro molecola, o un test diagnostico nel "mercato del COVID". Il risultato è che al momento non sappiamo se la cloroquina e l'eparina sono veramente efficaci e ogni mattina mi chiedo quanto rischio se prendo o non prendo l'ACE inibitore per la mia pressione. Poco fa ho ricevuto la mail di un mio amico ricercatore di qualità attento e obiettivo che mi scrive "ormai credo che i dati diffusi siano manipolati a fini economici e politici". Nello specifico il mio problema personale è la consapevolezza della responsabilità indiretta che mi assumo nei Vostri confronti e nei Vostri pazienti di fornirvi, inconsapevolmente, informazioni che possono contribuire a farvi aderire a linee guida terapeutiche costruite su dati non veri. Denunciare le anomalie presenti nel "mercato della salute" e dubitare degli "esperti" e di certa editoria scientifica è come sbattere contro il "solito muro di gomma". Ho 74 anni, ed ho trascorso più di mezzo secolo tra laboratori e aule universitarie nella convinzione che per un vero ricercatore falsificare o inventare un risultato sperimentale è inutile, a volte criminale, ma fondamentalmente stupido. E' come barare a solitario.

Intanto molte delle "citazioni contaminate" continuavano ad apparire in articoli pubblicati da riviste poco conosciute, ed almeno una dozzina hanno trovato la loro strada in pubblicazioni importanti.

Ad esempio, tre articoli su **PLOS ONE**, l'importante rivista ad accesso aperto, hanno citato i documenti ritirati nelle discussioni sulle condizioni di pandemia in Europa.

Un articolo del **28 dicembre** negli **Atti della National Academy of Sciences (PNAS)**, una delle riviste più influenti, ha discusso i rischi e i benefici dei farmaci per il trattamento del COVID-19 e ha notato la ritrattazione di **Lancet** nelle sue citazioni, ma il testo si è limitato a notare i risultati dell'articolo sull'idrossicloroquina come "controversi".

I redattori di queste due pubblicazioni hanno promesso che avrebbero corretto i riferimenti e avrebbero adottato misure per prevenire tali problemi in futuro.

Renee Hoch, un editore di *PLOS ONE* e responsabile dell'etica della pubblicazione, ha scritto in una e-mail che una pubblicazione si affida agli autori e ai suoi esterni, editori volontari per controllare le citazioni, ed è stata colta di sorpresa quando è stata contattata da *Science*. "*Attualmente stiamo seguendo questo problema con alta priorità alla luce delle implicazioni per la salute pubblica e della ricerca COVID-19 in corso*", ha scritto. Hoch ha aggiunto che fare affidamento sul lavoro ritirato, "*direttamente o sotto forma di referenze di supporto*", può essere dannoso. "*quando il lavoro ritirato ha implicazioni cliniche, questo può comportare rischi diretti per i pazienti*".

In una risposta scritta alle domande sulla citazione del documento *Lancet*, **May Berenbaum**, caporedattore di *PNAS*, ha affermato: "*Gli autori avrebbero dovuto rimuovere la citazione, aggiungere più testo sul motivo per cui l'hanno inclusa o citare l'avviso di ritiro stesso.*" Dato che nessun editore o revisore ha colto il problema, ha detto: "*Ho intenzione di discutere con lo staff l'integrazione di tale screening nell'elaborazione del manoscritto*". Una coautrice del documento, la biostatistica **Clelia Di Serio** dell'Università Vita-Salute San Raffaele, ha affermato in seguito che il riferimento al documento *Lancet* sarebbe stato cancellato. Alcuni redattori di riviste hanno segnalato fattori attenuanti.

In *Stroke*, una delle principali riviste mediche, un articolo di dicembre sull'ictus ischemico nei pazienti COVID-19 ha fatto riferimento al documento del *NEJM* senza menzionare la retrazione. Il caporedattore di *Stroke* **Ralph Sacco** ha scritto in una e-mail che la ritrattazione è avvenuta dopo che l'articolo è stato inizialmente ricevuto. Tuttavia, secondo il documento stesso, una revisione dell'articolo è stata ripresentata mesi dopo l'evento. Sacco ha detto che non emetterà alcuna correzione perché la ritrattazione "*non è materiale per i risultati*".

Un documento del **16 dicembre** sulla genetica SARS-CoV-2 in *Nature Communications*, un'altra rivista di alto profilo, ha anche citato l'articolo del *NEJM* senza fare riferimento alla ritrattazione. **Elisa De Ranieri**, caporedattore della rivista, ha detto a *Science* che il suo giornale non controlla regolarmente "*ritirazioni o altri aggiornamenti post-pubblicazione*".

Un autore principale del documento, il biomatematico **Maik Pietzner** dell'Università di Cambridge, ha affermato che sebbene il documento sia stato presentato dopo che si sono verificate le ritrattazioni, è stato scritto in anticipo e "*l'attuale pandemia richiede una risposta immediata*". Tuttavia, il documento è stato pubblicato 4 mesi dopo la sua presentazione.



Suelzer afferma che le citazioni inappropriate di articoli ritirati sono difficili da giustificare.

Retraction Watch pubblica un database di retrazione gratuito che è stato integrato in una serie di servizi automatizzati per controllare le citazioni, tra cui Zotero e Redac Tk Il mancato utilizzo di tali strumenti "è un disservizio per lettori e ricercatori".

Eppure Oransky stima che in biomedicina, fino al **90% delle citazioni di articoli ritirati** non menzionano la loro caduta in disgrazia. Anche un tratto di matita, cancellato, lascia il segno.

Quel che è accaduto non può essere cancellato, ma si può impedire che accada di nuovo.

(Anna Frank)

Lo scandalo Surgisphere: cosa è andato storto? di Catherine Offord

Sembra assurdo che un'oscura azienda statunitense con un sito web costruito in fretta possa aver guidato la politica sanitaria internazionale e interrotto i principali studi clinici nell'arco di poche settimane. Eppure è quello che è successo all'inizio di quest'anno, quando la Surgisphere Corporation con sede in Illinois ha iniziato una follia editoriale che avrebbe innescato uno dei più grandi scandali scientifici della pandemia di COVID-19 fino ad oggi.

Al centro dell'inganno c'era un articolo pubblicato su il 22 maggio che suggeriva che l'idrossiclorochina, un farmaco antimalarico promosso dal presidente degli Stati Uniti Donald Trump e altri come terapia per il COVID-19, fosse associata ad un aumentato rischio di morte nei pazienti ricoverati con la malattia. Lo studio non era uno studio controllato randomizzato, il gold standard per determinare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco, ma presumibilmente attingeva da un enorme registro di dati osservativi che Surgisphere affermava di aver raccolto dalle cartelle cliniche elettroniche di quasi 100.000 COVID-19 pazienti in 671 ospedali in sei continenti.

Lo studio è stato una bomba medica e politica. I notiziari hanno analizzato le implicazioni di quella che hanno definito la "droga propagandata da Trump". In pochi giorni, gli organismi di sanità pubblica tra cui l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari (MHRA) del Regno Unito, hanno incaricato gli organizzatori di studi clinici sull'idrossiclorochina come trattamento o profilassi per il COVID-19 di sospendere il reclutamento, mentre il governo francese ha **annullato** un precedente decreto che autorizzava la prescrizione del farmaco ai pazienti ricoverati in ospedale con il virus.

In poco tempo, tuttavia, iniziarono ad apparire delle crepe nello studio e nella stessa Surgisphere. Scienziati e giornalisti hanno notato che i dati del giornale *Lancet* includevano un numero incredibilmente alto di casi, superando i casi ufficiali o il conteggio dei decessi per alcuni continenti e avvicinandosi in modo inverosimile per altri. Discrepanze di dati simili sono state identificate anche in due studi precedenti che si erano basati sul database dell'azienda. Le indagini di *The Scientist* e *The Guardian*, nel frattempo, non sono riuscite a identificare alcun ospedale che avesse contribuito al registro.

E' emerso, inoltre, che, per una società che afferma di aver creato uno dei più grandi e più sofisticate banche dati dei pazienti di tutto il mondo, Surgisphere aveva poco in termini di ricerca medica **da mostrare per esso**. Fondata dal chirurgo vascolare Sapan Desai nel 2008 e impiegando solo una manciata di persone alla volta, l'azienda inizialmente produceva libri di testo destinati agli studenti di medicina. In seguito si è diletta in vari progetti, tra cui una rivista medica di breve

durata, prima di diventare famoso quest'anno con le sue pubblicazioni di alto profilo sugli esiti di salute nei pazienti COVID-19.

La provenienza del database di Surgisphere, ammesso che esista, cosa che molti medici, editori di riviste e ricercatori hanno messo in dubbio, deve ancora essere chiara. La maggior parte dei coautori di Desai ha ammesso di aver visto solo dati di sintesi e revisori indipendenti incaricati di verificare la validità del database non hanno mai avuto accesso, portando alle ritrattazioni del 4 giugno dello studio *Lancet* e di un precedente articolo basato sul database in *The New England Journal of Medicine*. Nei giorni seguenti, *The Scientist* e altri media hanno sottolineato affermazioni inesatte fatte sul sito Web di Surgisphere, che aveva lanciato a febbraio e gradualmente cancellato man mano che crescevano le accuse di frode. Desai, che ha parlato con *The Scientist*, a fine maggio, non risponde più alle richieste di commento.

Nonostante la brevità del momento alla ribalta di Surgisphere, le ripercussioni delle azioni dell'azienda sono state di vasta portata. Mentre l'OMS ha rapidamente ripreso i test dell'idrossiclorochina a seguito delle critiche al documento *Lancet*, almeno un processo internazionale è stato ritardato di oltre un mese. Una pre stampa ora rimossa di uno dei precedenti studi dell'azienda, che collegava il medicinale antiparassitario ivermectina a una migliore sopravvivenza nei pazienti COVID-19, è stata utilizzata dai governi nazionali e regionali dell'America Latina per giustificare l'inclusione del farmaco nelle linee guida cliniche per il trattamento della malattia e prevenzione: decisioni che non sono state annullate da quando il giornale è scomparso.

Un'organizzazione senza scopo di lucro in Africa che ha collaborato con Surgisphere per sviluppare strumenti diagnostici per COVID-19 ha visto disintegrarsi mesi di lavoro dopo che l'azienda e il suo database sono caduti in discredito. Quando lo shock iniziale è svanito, le comunità mediche e scientifiche hanno cercato di dare un senso a come qualcosa di così dannoso potesse essere accaduto così rapidamente e se si potesse impedire che accadesse di nuovo. Mentre un accresciuto senso di urgenza durante la pandemia ha indubbiamente contribuito al problema, c'erano molte persone e istituzioni che teoricamente avrebbero potuto prevenire gli effetti di Surgisphere sulla scienza e sulla salute pubblica, osserva Rachel Cooper, direttrice dell'Iniziativa sanitaria presso l'organizzazione senza scopo di lucro Transparency International. .

La sorprendente influenza di Desai sulla politica COVID-19 dipendeva da più parti, osserva Cooper, dalle istituzioni che lo hanno impiegato ai coautori dei suoi studi di ricerca, alle riviste che hanno pubblicato il lavoro e alle organizzazioni che hanno emesso decisioni sulla salute pubblica sulla base della sua ricerca. Visto in questo modo, lo scandalo rappresenta "una tempesta perfetta di problemi che sono sempre esistiti", dice.

Un'indagine di *The Scientist* indica una serie di opportunità mancate per fermare i progressi di Surgisphere, in alcuni casi derivanti dall'incapacità delle persone di verificare affermazioni non plausibili fatte da Desai o da un modello di ignorare gli avvertimenti di dati o comportamenti problematici. Mentre alcuni partiti da allora si sono assunti alcune responsabilità e hanno delineato piani per evitare situazioni simili in futuro, la maggioranza non l'ha fatto.

Da quando ha fondato Surgisphere nel 2008 come chirurgo residente presso la Duke University, Desai ha lavorato per 12 anni come chirurgo vascolare in vari stati degli Stati Uniti. *Lo scienziato ha* appreso di gravi preoccupazioni sull'integrità di Desai e sulla sua condotta come medico durante quel periodo.

Dopo aver lasciato Duke nel 2012, Desai si è formato o ha lavorato presso l'Università del Texas Health Science Center, la Southern Illinois University (SIU) e il Northwest Community Hospital (NCH) nella periferia di Chicago. In queste ultime due istituzioni, ha ricoperto posizioni senior: direttore di un nuovo laboratorio di abilità chirurgiche e vicepresidente della ricerca per la chirurgia presso la SIU e direttore del miglioramento delle prestazioni presso NCH, a cui è entrato nel 2016.

Sebbene la chirurgia vascolare non fosse al centro del lavoro di Surgisphere durante la pandemia, Desai ha sottolineato il suo background di medico in materiali stampa e interviste, definendo l'azienda "guidata da medici". *Da allora The Scientist* ha parlato con cinque degli ex colleghi di Desai, dai tirocinanti ai supervisori, nel corso della sua carriera medica.

I colleghi, che hanno chiesto di rimanere anonimi per paura di ripercussioni, raccontano preoccupazioni simili su Desai durante il periodo in cui avevano lavorato con lui. Tutti e cinque descrivono le esperienze di Desai che fa affermazioni esagerate sui suoi successi personali, e tre persone in due istituzioni separate affermano di aver avuto esperienze di prima mano di Desai che fornisce informazioni imprecise sui pazienti. Lo accusano di aver descritto i dati del paziente che non corrispondevano alle cartelle cliniche, ad esempio, o di aver detto di aver assistito un paziente quando infermieri e altro personale hanno confermato che non lo era. Quei tre indicano anche che l'inaffidabilità di Desai era un segreto di Pulcinella, con i membri del personale che controllavano regolarmente la veridicità delle sue affermazioni con altri membri dell'istituzione.

Alla domanda sul motivo per cui le preoccupazioni sulla condotta di Desai non hanno avuto seguito, alcuni ex colleghi affermano di essersi sentiti troppo giovani o di non avere avuto prove sufficienti per presentare un reclamo formale. Altri fanno riferimento al rischio che Desai persegua azioni legali, o di ritorsioni da parte delle proprie istituzioni, che potrebbero aver subito un danno reputazionale qualora tali preoccupazioni fossero rese pubbliche. Alcuni dicono che le denunce sono state presentate internamente alle loro istituzioni, ma non sono state prese in considerazione.

Quando Desai ha lasciato NCH lo scorso febbraio, era stato accusato di negligenza medica in almeno tre cause legali, due delle quali riguardavano danni permanenti a seguito di un intervento chirurgico e una che ha comportato la morte di un paziente. Questi casi sono in corso e Desai ha dichiarato a *The Scientist* all'inizio di quest'anno che riteneva infondata qualsiasi causa che lo nominasse.

Contattato da *The Scientist*, la maggior parte dei responsabili dei dipartimenti in cui Desai ha lavorato ha rifiutato di commentare. NCH, che ha continuato a elencare Desai nella sua directory dei medici online fino a giugno, dice a *The Scientist* in una dichiarazione che Desai aveva lasciato volontariamente per "motivi personali". Desai, che è ancora iscritto all'American Board of Surgery e ha una licenza medica attiva in Illinois, ha detto a *The Scientist* a maggio che avrebbe preso in considerazione l'idea di tornare alla pratica clinica in futuro, anche se i suoi ex colleghi affermano che dopo quello che è successo avrebbe è improbabile che trovino un lavoro in chirurgia vascolare presso un importante istituto.

Surgisphere ha attraversato molte forme ed è stato ripetutamente registrato nuovamente in diversi stati mentre Desai si spostava da un'istituzione all'altra durante la sua carriera medica. Solo negli ultimi due anni l'azienda ha iniziato a ridefinirsi come società di analisi dei dati. È stato in questa veste che Surgisphere avrebbe presto affermato di aver accumulato un database medico di

proporzioni e complessità quasi senza precedenti, uno che potrebbe offrire spunti cruciali durante la pandemia di quest'anno.

Al momento della pubblicazione di *Lancet*, Surgisphere aveva fornito dati per altri due studi su pazienti COVID-19. Il primo, pubblicato come preprint su *SSRN* all'inizio di aprile, collegava l'ivermectina a risultati migliori nei pazienti ospedalizzati con COVID-19. Il secondo, pubblicato il 1 maggio su *NEJM*, ha riportato un'associazione tra malattie cardiovascolari e mortalità dei pazienti COVID-19, ma nessun rischio elevato associato a determinati farmaci per il cuore che si temeva fosse dannoso nei pazienti ricoverati in ospedale con il virus. Per i tre studi, Desai aveva collaborato con varie combinazioni di altre sei persone, cinque che avrebbero poi affermato di non aver visto i dati grezzi su cui si basavano gli studi e tre che avevano ricevuto (ma non hanno agito) avvertimenti da altri ricercatori su possibili problemi con i dati di Surgisphere.

Settimane prima della pubblicazione dello studio *Lancet*, lo scienziato dei dati Joe Brew e il ricercatore medico Carlos Chaccour, entrambi coinvolti in uno studio clinico presso l'ISGlobal di Barcellona che testava l'uso dell'ivermectina per ridurre la trasmissione di COVID-19, hanno scritto a Desai e ai suoi coautori di preprint, Mandeep Mehra del Brigham and Women's Hospital e della Harvard Medical School, David Grainger dell'Università dello Utah e Amit Patel, che in precedenza ricopriva un incarico di insegnante nello Utah, sulle discrepanze nei dati sull'ivermectina. Queste discrepanze erano simili a quelle che sarebbero state poi sollevate per il *Lancet* cartaceo, in particolare, sembravano esserci più casi nel set di dati di Surgisphere rispetto ai registri ufficiali acquisiti, numeri sospettosamente alti di ricoveri in continenti in cui le cartelle cliniche elettroniche sono utilizzate raramente e dimensioni degli effetti sorprendentemente grandi date le informazioni sui farmaci in questione.

Mehra, che, insieme a Patel, sarebbe stato coautore di tutti e tre gli studi Surgisphere, ha risposto a Brew e Chaccour di aver condiviso dubbi sulla dimensione dell'effetto "inverosimile" e ha inoltrato le loro preoccupazioni a Desai e Patel. Anche Desai ha risposto ma non ha placato le preoccupazioni dei ricercatori, hanno detto Brew e Chaccour a *The Scientist*.

Alla domanda sullo scambio, Grainger dice a *The Scientist* in una dichiarazione che Mehra ha gestito tutta la corrispondenza sull'approvvigionamento dei dati e che non è mai stato in contatto con Surgisphere. Mehra dice a *The Scientist* in una dichiarazione che non era a conoscenza di potenziali discrepanze nel set di dati prima della pubblicazione del documento su *Lancet* e che tutta la corrispondenza sulla pre stampa dovrebbe essere indirizzata al primo autore Patel. Patel, che secondo lo studio *Lancet* aveva "pieno accesso a tutti i dati dello studio" e che ha rivelato su Twitter di essere imparentato con Desai "per matrimonio", non ha risposto a domande specifiche di *The Scientist* su questo tema.

I restanti tre collaboratori di Desai, come Grainger, lavorarono ciascuno su un solo documento. Frank Ruschitzka dell'ospedale universitario di Zurigo, coautore dello studio *Lancet*, afferma in una dichiarazione che Mehra lo aveva reclutato nella "fase del manoscritto in questa analisi del registro condotta da Harvard" e che non aveva alcun ruolo nell'acquisizione dei dati.

Lo scienziato ha anche contattato gli autori del documento *NEJM*, che includeva la dichiarazione che "tutti gli autori hanno esaminato il manoscritto e garantiscono l'accuratezza e la completezza dei dati forniti". SreyRam Kuy non ha risposto e la sua istituzione, il Baylor College of Medicine, dice a *The Scientist* che non è disponibile per un commento. Timothy Henry del Christ Hospital di Cincinnati riconosce di non aver visto i dati di Surgisphere quando il team ha presentato il documento *NEJM*, ma dice a *The Scientist* in un'intervista che è pratica comune per i coautori sulla ricerca clinica rivedere solo i dati di sintesi e che non c'era nulla di sospetto sul set di dati di

Surgisphere in quel momento. Dice che non crede che i dati siano stati fabbricati e che pensa che *NEJM* abbia ritirato il documento troppo rapidamente, aggiungendo che le conclusioni del documento sono state "dimostrate corrette", suggerendo che i problemi risiedono nell'origine dei dati piuttosto che nei "dati". precisione."

La comunità scientifica spesso non è chiara su come trattare i coautori dei ricercatori accusati di frode o altri comportamenti scorretti, afferma Stefan Eriksson, che dirige il Centro per l'etica e la bioetica della ricerca presso l'Università di Uppsala in Svezia. Ma la situazione è più in bianco e nero per gli autori che garantiscono formalmente per uno studio pubblicato, come hanno fatto tutti e cinque gli autori *NEJM* e come ha fatto Patel sul documento *Lancet*. "Non puoi sfuggire alle tue responsabilità" in questo caso, dice Eriksson. Assicurando alle riviste la veridicità del set di dati senza aver preso le misure necessarie per confermarlo, un ricercatore ha effettivamente "tradito la cultura editoriale, e la scienza in un certo senso, tanto quanto se tu fossi parte della creazione dei dati".

L'Università dello Utah ha interrotto l'impiego di Patel come membro aggiunto non retribuito all'inizio di giugno. Alla domanda se Mehra fosse sotto inchiesta, la Harvard Medical School ha detto a *The Scientist* che è "pienamente impegnata a sostenere i più alti standard etici e a mantenere rigorosamente l'integrità della nostra ricerca

La revisione tra pari ha mancato i principali problemi con il set di dati di Surgisphere. Nei 13 giorni tra la pubblicazione e il ritiro dello studio sull'idrossiclorochina, *The Lancet* ha affrontato intense critiche, inizialmente per aver permesso al documento di rimanere online dopo che erano stati scoperti difetti nel database, e in seguito per aver consentito la pubblicazione del documento.

Molti scienziati, tra cui Brew e Chaccour, hanno scritto alla rivista pochi giorni dopo la pubblicazione del documento evidenziando le preoccupazioni sul numero di pazienti e le formidabili sfide legate alla raccolta di dati medici elettronici di alta qualità da centinaia di ospedali in così poco tempo. Tali preoccupazioni sono state discusse anche dai ricercatori nei post del blog e su PubPeer. Il 28 maggio, lo statistico James Watson della Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), con sede a Bangkok, coinvolto in uno degli studi sull'idrossiclorochina sospesi in seguito alla pubblicazione del documento, ha pubblicato una lettera aperta alla rivista e agli autori dello studio per conto di oltre 100 firmatari, elencando 10 principali preoccupazioni sui metodi e sui dati dello studio. (In seguito ha organizzato una seconda lettera che elencava le preoccupazioni sullo studio *NEJM* .)

Il 30 maggio, *The Lancet* ha emesso una breve correzione, in cui gli autori hanno rivisto i dati provenienti dall'Australia, dove i decessi registrati nel documento avevano superato i conteggi ufficiali, e modificato una delle tabelle di dati supplementari del documento. *The Lancet* ha dichiarato a *The Scientist* in una dichiarazione via e-mail che le conclusioni dello studio sono rimaste invariate. Ma il 2 giugno, sia *The Lancet* che *NEJM* hanno pubblicato espressioni di preoccupazione e solo due giorni dopo, dopo che i revisori indipendenti non sono riusciti a ottenere l'accesso al set di dati di Surgisphere, entrambi gli studi sono stati ritirati.

Alcuni scienziati hanno espresso frustrazione per il fatto che le riviste non abbiano agito prima; Watson ha scritto in un'e-mail a *The Scientist* alla fine di maggio che "permettendo agli autori di pubblicare [a] correzione e di non affrontare nessuna delle altre preoccupazioni, *The Lancet* sembra [essere] affermando che finora non sono preoccupati per l'attendibilità dello studio".

Il caporedattore Richard Horton ha ripetutamente difeso le azioni del giornale, dicendo a *The Scientist* che gli editori hanno seguito i processi editoriali appropriati e che il giornale ha agito rapidamente per valutare e poi ritirare il documento. Per quanto riguarda il fatto che *The*

Lancet avrebbe dovuto impedire la pubblicazione del lavoro di Surgisphere, osserva che "la revisione tra pari non è un sistema efficace per rilevare le frodi", perché gli editori e i revisori in genere si fidano del fatto che stanno rivedendo ricerche autentiche. Ha negato che il clamore intorno all'idrossiclorochina avesse indebitamente influenzato il processo editoriale di questo studio.

The Lancet e *NEJM* hanno entrambi affermato che mireranno a migliorare le procedure di accettazione della carta. "Ci sforziamo di non ripetere gli errori", dice *NEJM* a *The Scientist* in una dichiarazione. "Come accade con ogni ritrattazione, apportiamo modifiche al nostro sistema, le testiamo, quindi valutiamo nuovamente per vedere se stanno avendo un impatto". Ad esempio, la rivista prevede di includere in futuro revisori con una migliore esperienza in "big data" per studi simili, ha detto al *Guardian* un portavoce del *NEJM*.

Al *The Lancet*, parte della risposta comporterà l'inclusione di domande su possibili violazioni dell'integrità della ricerca come parte della revisione tra pari, afferma Horton, oltre a porre agli autori domande più specifiche sull'accuratezza e l'affidabilità dei dati. "Stai cercando di evitare l'imparare le lezioni ma anche non rispondere in modo eccessivo, perché non vuoi imporre un altro strato di burocrazia alla scienza che in realtà rende più difficile fare scienza o pubblicarla", afferma Horton. "Stai cercando di ridurre al minimo i danni e massimizzare l'efficienza del sistema: è un equilibrio molto difficile." [Aggiornamento: dopo che la versione stampata di questo articolo è andata in stampa, *The Lancet* ha annunciato questi cambiamenti e altro in un commento pubblicato.]

Le agenzie di regolamentazione hanno reagito rapidamente alla ricerca osservazionale. Lo studio di *Lancet* ha avuto effetti rapidi e diffusi, in parte a causa delle risposte drammatiche delle organizzazioni che sovrintendono alla ricerca sull'idrossiclorochina. A poche ore dalla sua pubblicazione il 22 maggio, il capo dell'unità di studi clinici dell'MHRA, Martin O'Kane, ha scritto agli organizzatori di COPCOV, un grande studio internazionale che studia l'idrossiclorochina e la relativa molecola clorochina come terapia preventiva per gli operatori sanitari esposti a COVID-19, affermando che ci si aspettava che gli organizzatori del processo "cessasse immediatamente il reclutamento". Tre giorni dopo, l'OMS ha annunciato pubblicamente che stava sospendendo il braccio dell'idrossiclorochina del suo Solidarity Trial, che stava testando diversi potenziali trattamenti per i pazienti ricoverati COVID-19, alla luce dei problemi di sicurezza.

Sebbene entrambe le organizzazioni abbiano risposto rapidamente alla pubblicazione dello studio *Lancet*, l'OMS è stata più rapida nel reagire quando sono state sollevate preoccupazioni sul documento. Il 3 giugno, dopo che *The Lancet* ha emesso un'espressione di preoccupazione ma prima della ritrattazione del documento, l'agenzia ha ripristinato il reclutamento nel braccio dell'idrossiclorochina dopo aver trovato "nessun motivo per modificare il protocollo di prova", ha detto ai giornalisti il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus. Al tempo. Lo studio concluderebbe successivamente che il farmaco era inefficace nei pazienti ospedalizzati con COVID-19; citando dati provvisori, l'OMS ha abbandonato definitivamente il braccio dell'idrossiclorochina il 17 giugno. A quel punto, un altro ampio studio, lo studio RECOVERY del Regno Unito, che aveva continuato a testare l'idrossiclorochina alla fine di maggio e all'inizio di giugno, aveva riportato risultati simili. L'OMS non ha risposto alle ripetute richieste di commento.

Il processo COPCOV è stato afflitto da maggiori ritardi, nonostante le richieste della comunità di ricerca. Gli scienziati che gestiscono COPCOV avevano risposto alla comunicazione del 22 maggio dell'MHRA con pagine di documenti che spiegavano perché il processo non doveva essere sospeso,

perché lo studio *Lancet* era imperfetto e come gli organizzatori potevano implementare ulteriori precauzioni di sicurezza. Tuttavia, l'MHRA ha proceduto con una sospensione formale del processo l'8 giugno, giorni dopo che il documento di *Lancet* era stato ritirato. Non è stato fino al 26 giugno, più di una settimana dopo che MHRA ha ricevuto la risposta formale degli organizzatori del processo alla sospensione dell'8 giugno, che l'agenzia ha permesso al COPCOV di riprendere. A quel punto, erano stati pubblicati altri studi sulla questione, tra cui un piccolo studio condotto da ricercatori dell'Università del Minnesota che riportava il 3 giugno l'idrossiclorochina era inefficace come profilassi post-esposizione, sebbene non avesse rilevato problemi di sicurezza.

Gli organizzatori della COPCOV fanno notare che il ritardo di cinque settimane, per non parlare della diminuzione dei casi attivi e dell'opinione pubblica negativa sull'idrossiclorochina che si è sviluppata nel frattempo, potrebbe aver ostacolato in modo permanente il processo. Nick White di MORU, co-investigatore principale di COPCOV, afferma di essere rimasto sorpreso dall'azione fulminea dell'MHRA di sospendere la ricerca sull'idrossiclorochina come terapia preventiva basata sui risultati osservativi nei pazienti ospedalizzati. L'agenzia "non ha seguito i loro normali principi", afferma White. Notando risposte altrettanto drammatiche allo studio *Lancet* da parte delle autorità di regolamentazione di altri paesi, aggiunge: "Penso che tutti si siano piegati sotto l'intensa pressione politica e il naturale clamore dei media".

MHRA ha difeso le sue decisioni in una dichiarazione a *The Scientist*. "Quando è stato presentato un corpo di prove, anche dopo il ritiro del documento di *Lancet*, che rappresentava un sottile equilibrio tra i potenziali rischi e i potenziali benefici dell'idrossiclorochina, l'MHRA ha giustamente preso decisioni normative [con la protezione dei partecipanti] come nostra principale preoccupazione". Ha aggiunto che "la situazione relativa alla pubblicazione e alla successiva ritrattazione dello studio *Lancet* . . . è un peccato, e ci saranno lezioni apprese in tutto il sistema di ricerca". Non ha fornito ulteriori dettagli su quali fossero queste lezioni o se l'agenzia avrebbe attuato nuove misure.

Un'eredità per la scienza e la salute pubblica?

Molte domande su Surgisphere devono ancora trovare risposta, come ad esempio come sono stati raccolti i dati dell'azienda e cosa ha motivato Desai, che non ha ammesso di aver commesso illeciti, a produrre gli studi in primo luogo. Ora che l'interesse pubblico per l'azienda è diminuito, con dibattiti su altre questioni scientifiche e politiche al centro dell'attenzione, queste domande potrebbero non avere mai una risposta. Alcuni scienziati da allora hanno sostenuto che una certa quantità di ricerche imperfette è un prezzo inevitabile, persino accettabile, da pagare per il ritmo accelerato della scienza durante la pandemia. Altri hanno sostenuto il contrario, affermando che ciò che è necessario in questo momento è una scienza più rigorosa e un processo decisionale basato sulla scienza, un'opinione ripresa in un editoriale di luglio [su *The Lancet Global Health*](#).

Per le persone direttamente interessate dalle azioni di Surgisphere, la discussione è tutt'altro che accademica. A luglio, Lee Wallis della Federazione africana per la medicina d'emergenza, l'organizzazione no-profit che ha collaborato con Surgisphere per sviluppare ausili diagnostici COVID-19 per i medici in contesti con risorse limitate, ha dichiarato a *The Scientist* che il lavoro dell'organizzazione era stato ritardato di almeno sei mesi, un costo che sarebbe sentito dai pazienti africani. Nel frattempo, Patricia García, un'investigatrice del Solidarity Trial ed ex ministro della salute del Perù, uno dei paesi in cui la pre stampa di ivermectina è stata ampiamente citata nelle raccomandazioni per il trattamento di COVID-19, ha espresso rabbia per il fatto che Surgisphere sia stata in grado di danneggiare la fiducia del pubblico in scienziati in un momento in cui le competenze scientifiche sono più necessarie.

"Ora le persone sono così confuse su ciò che la scienza può darti - se l'idrossiclorochina funziona, non funziona, è falso, non è falso - che sarà molto difficile per noi scienziati quindi utilizzare qualsiasi tipo di articolo o pubblicazione, "dice Garcia. "Ora che sanno che gli scienziati possono mentire, chi ci crederà di nuovo?"



Catherine Offord

Dopo una ricerca universitaria con i ragni all'Università di Oxford e una ricerca universitaria con le formiche all'Università di Princeton, Catherine ha lasciato gli artropodi e il mondo accademico per diventare una scrittrice di scienze. Ha lavorato in varie forme presso The Scientist , iniziando come stagista all'inizio del 2016 prima di diventare corrispondente. In qualità di senior editor, ora scrive articoli per le pubblicazioni online e cartacee e cura le sezioni Notebook , Careers e Bio Business della rivista