

# Rechtsanwältin Viviane Fischer

RAin Viviane Fischer | Waldenserstr. 22 | 10551 Berlin

Berlin, 15.07.2019

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

Tel. 030 922 59670  
Fax 030 92259668

Per Fax Nr. 030 450 573 903

[kontakt@vivianefischer.de](mailto:kontakt@vivianefischer.de)  
[www.vivianefischer.de](http://www.vivianefischer.de)

Az. 666/20/VF

## **Rückfragen zur Antwort vom 18.06.2020 auf die Pressefragen von Jens Wernicke**

**Ihr Zeichen: 62-20/LS-J8**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in vorbenannter Angelegenheit bedanken wir uns für die dem Kollegen Johannes Beerwerth von der Kanzlei Dr. Partsch & Partner für unseren gemeinsamen Mandanten Jens Wernicke übermittelten Antworten.

Auf mich lautende Vollmacht von Jens Wernicke finden Sie in der Anlage.

Ich habe es übernommen, die unserem Mandanten im Nachgang zu Ihrer Antwort entstandenen Fragen zu stellen bzw. die Nachverfolgung unzureichend beantworteter Fragen zu betreiben.

Die Anfrage erfolgt zugleich auch für den Journalisten Torsten Engelbrecht. Ordnungsgemäße Bevollmächtigung wird anwaltlich versichert.

Unter Verweis auf § 4 PresseG Bin., Art. 5 Abs. 1 S. 2 GG, Art. 10 EMRK beantrage ich daher namens und in Vollmacht meines Mandanten kurzfristig Auskunft zu folgenden Fragen:

### **Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 11**

1. Ab welchem Zeitpunkt hat die Charité bzw. ihre Labore die von der Firma TIB Molbiol vertriebenen Testkits eingesetzt? Bis zu welchem Zeitpunkt ist dies erfolgt? Warum hat die Charité nicht von Anfang an Ihren eigenen Drogen-Test durch Eichung der Reagenzien auf die entsprechende Zielsequenz zum Einsatz gebracht? Welche Mehrkosten sind dadurch entstanden? Wer hat für die Charité und/oder die Labor Berlin Charité Vivantes GmbH bzw. die Labor Berlin Charité Vivantes Services GmbH über den Ankauf der Testkits von der Firma TIB Molbiol entschieden?
2. Wie hat die Charité bzw. die Labor Berlin Charité Vivantes GmbH bzw. die Labor Berlin Charité Vivantes Services GmbH selbst die Validierung für die in ihrer Verantwortung durchgeführten Tests sichergestellt? Diese Frage bezieht sich sowohl auf den Zeitpunkt vor dem Einsatz von CE-markierten Verfahren als auch auf den Zeitraum der Nutzung nicht zertifizierter Verfahren. Mit welchem Goldstandard ist insoweit gearbeitet worden?
3. Im "Product Announcement" der LightMix Modular Assays, die von TIB Molbiol produziert und auf Basis des Corman et al. Protocol entwickelt wurden, heißt es: "Roche... is pleased to announce the availability of the LightMix Modular Assays... These assays are for Research Use Only (RUO\*) on the LightCycler® 480 and/or cobas z 480 instruments... These assays are not intended for use as an aid in the diagnosis of coronavirus infection" (siehe: Roche, TP-00886 V204/20, Product announcement, Introducing...LightMix® Modular SARS-CoV Assays). Warum weisen die Charité und allen voran Herr Drosten dann im öffentlichen Diskurs und somit auch gegenüber der Bundesregierung und den Medien nicht darauf hin, dass diese auf

Basis von Corman et al. entwickelten "assays are not intended for use as an aid in the diagnosis of coronavirus infection"?

4. Sie schreiben: "Wenn es sich um real-time RT-PCR handelt, sind [diese].. nach Kenntnis der Charite in den meisten Fällen... auf die qualitative Detektion beschränkt". Gilt das auch für "Ihren" RT-PCR-Test, also für das Protokoll für den SARS-CoV-2-PCR-Test, das in dem EuroSurveillance-Paper vom 23. Januar 2020 beschrieben wird? Wenn nein, haben Sie den einwandfreien Nachweis geführt, dass ein Test, der auf Basis dieses Protokolls hergestellt wird, verlässlich quantitative Ergebnisse liefert, indem Sie mit ihm eine verblindete Studie mit hunderten oder gar tausenden Probanden durchgeführt haben, aus der dann hervorging, dass wirklich NUR diejenigen, bei denen eine hohe Viruslast festgestellt wurde, auch merklich COVID-19-Krankheitssymptome hatten?

5. Bevor man mit der eigentlichen RT-qPCR beginnt, muss die RNA mit dem Enzym Reverse Transcriptase in komplementäre DNA (cDNA) umgewandelt werden. Dieser Transformationsprozess ist jedoch "widely recognized as inefficient and variable", wie Jessica Schwaber vom Centre for Commercialization of Regenerative Medicine in Toronto und zwei Forschungskollegen in einem Artikel aus dem Jahr 2019 betonen (Jessica Schwaber et al. Shedding light: The importance of reverse transcription efficiency standards in data interpretation, Biomolecular Detection and Quantification, 12. Februar 2019). Stephen A. Bustin weist in vergleichbarer Weise auf derlei Probleme hin. So kann gemäß Bustin die im Verlauf des Umwandlungsprozesses (RNA zu cDNA) erhaltene DNA-Menge, basierend auf demselben RNA-Basismaterial, gar um den Faktor 10 variieren. Wenn man also bedenkt, dass sich die Gensequenzen bei jedem Zyklus verdoppeln, wird klar, dass bereits eine geringfügige Abweichung bei diesem Umwandlungsprozess das Endergebnis extrem verändern kann. Macht das die (Aussagekraft der) Ergebnisse nicht de facto wertlos? Wenn nein, was bedeutet das Ihrer Meinung nach für die Aussagekraft der Testergebnisse?

6. Stimmen Sie mit folgender Aussage überein: "All PCR tests rely on the use of the Cq, i.e. cycle quantification, value to distinguish positive from negative; this is theoretically a quantitative limit, not qualitative. But the problem is that it is not a comparable number unless other techniques are used to align all the Cq values (such as determining the Cq for a known quantity of a different RNA added to the sample). Hence, the test is neither quantitative nor qualitative, it is meaningless." Wenn nein, inwiefern stimmt diese Aussage nicht?

7. Stephen A. Bustin schreibt in einem 2017er Paper: "Despite the impact of the minimum information for the publication of quantitative PCR experiments (MIQE) guidelines, which aim to improve the robustness and the transparency of reporting of RT-qPCR data, we demonstrate that elementary protocol errors, inappropriate data analysis and inadequate reporting continue to be rife and conclude that the majority of published RT-qPCR data are likely to represent technical noise" (Stephen A. Bustin. Talking the Talk, but Not Walking the Walk: RT-qPCR as a Paradigm for the Lack of Reproducibility in Molecular Research, European Journal of Clinical Investigation, 2017; 47 (10): 756-774). Haben Sie die in diesem Bustin-Artikel angesprochenen Punkte berücksichtigt, um zu gewährleisten, dass die Corman et al. Daten nicht "represent technical noise"? Wenn ja, inwiefern?

## **Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 12**

1. Die Sensitivität wurde bei Corman et al. auf eine Weise bestimmt, die nicht die tatsächliche Verwendung eines Tests am Menschen widerspiegelt. Und die Spezifität wurde durch die Untersuchung von etwa 300 archivierten Proben anderer "conditions" bestimmt. Es wurde nicht berücksichtigt, dass in vielen Fällen ein positives Testergebnis ausgewiesen wird, obwohl die betreffende Person mehrfach und nicht nur positiv getestet worden ist. Inwiefern stellt das eine taugliche Basis dar für eine wissenschaftlich solide Berechnung von Sensitivität und Spezifität?

2. Auch vor diesem Hintergrund noch mal die Frage: Anhand welcher Parameter und Bestimmungsmethoden GENAU haben Sie die Sensitivität und Spezifität ermittelt?

3. Um welche externe Qualitätskontrollmaterialien handelt es sich konkret, derer sich die anderen Labore teilweise bedienen? Sind diese auch bei der Charité bzw. in der Labor Berlin Charité Vivantes GmbH bzw. die Labor Berlin Charité Vivantes Services GmbH zum Einsatz gekommen?

4. Sanjaya Senanayake, australischer Infektionsspezialist, antwortete im Fernsehen auf die Frage "How accurate is the [COVID-19] testing?" wie folgt: "If we had a new test for picking up [the bacterium] golden staph in blood, we've already got blood cultures, that's our gold standard we've been using for decades, and

we could match this new test against that. But for COVID-19 we don't have a gold standard test." Welchen Goldstandard haben Sie zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität verwendet?

5. Hat Ihre Studie (Corman et al.) einen soliden Peer-Review-Prozess durchlaufen? Wenn ja, inwiefern und wann und in welcher Form genau hat dieser stattgefunden – und welches sind die Ergebnisse?

6. Was die Kontrolleexperimente angeht, dazu folgende Textpassage: All experiments require controls. A control is an essential part of a scientifically valid experiment designed to show that the results obtained are due, for example, to a virus infection and not the result of unforeseen, confounding non-viral factors. It is never possible to specify every confounding factor in an experiment but at least the design of controls must account for every factor that is known. These include the in vivo physiological state of patients from whom putatively, viral-infected materials are obtained; and the in vitro conditions under which the cells are cultured, manipulated and maintained. Hence for experiments investigating a putative new virus disease, the controls must be patients who are as similar as possible to the new disease patients but who do not have the new disease. The similarity must encompass the demographic, clinical, haematological, biochemical, serological and metabolic findings that are documented in the new disease patients. The control experiments should be run in parallel with the test experiments, with both test and controls treated in exactly the same manner. To minimize bias the experimenter must be blinded as to which experiments belong to the test group and which are in the control group. Ist das in Bezug auf die Corman et al. Studie geschehen?

### Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 13

1. Die Kenntnis von der Bedeutung der Abkürzung "Cq" ist absolutes Standardwissen bei all diejenigen, die sich mit dem Thema RT-PCR beschäftigen. Cq bedeutet Quantification Cycle. Und die MIQE Guidelines (die Richtlinien für Mindestinformationen für die Veröffentlichung quantitativer Echtzeit-PCR-Experimente), die unter der Ägide von Stephen A. Bustin entwickelt wurden, empfehlen die Abkürzung Cq explizit. So heißt es darin: "The nomenclature describing the fractional PCR cycle used for quantification is inconsistent, with threshold cycle(Ct), crossing point(Cp), and take-off point(TOP) currently used in the literature. These terms all refer to the same value from the real-time instrument and were coined by competing manufacturers of real-time instruments for reasons of product differentiation, not scientific accuracy or clarity. We propose the use of quantification cycle (Cq), according to the RDML (Real-Time PCRData Markup Language) data standard (<http://www.rdml.org>)" --> siehe Stephen A. Bustin et al. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry, April 2009, S. 612 (Stephen A. Bustin ist Professor für molekulare Medizin, ein weltweit anerkannter Experte für qPCR und Autor des Buches "A-Z of Quantitative PCR", das als "the bible of qPCR" bezeichnet wurde). Wie kommt es, dass Ihnen „die Buchstabenfolge ‚Cq‘ unbekannt ist“, wie Sie schreiben?

2. Gemäß Ihres Corman et al. Papers und auch gemäß des WHO-Dokuments "Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR" haben die besagten von der Charité entwickelte Assays (Corman et al.) jeweils ein Cq von 45. Gemäß der MIQE Guidelines ist es aber so: "Cq values higher than 40 are suspect because of the implied low efficiency and generally should not be reported." Und Kary Mullis, der für die Erfindung der PCR 1993 den Nobelpreis bekam, konstatierte: "If you have to go more than 40 cycles to amplify a single-copy gene, there is something seriously wrong with your PCR." Wie sollen die von Ihnen entwickelten Assays vor diesem Hintergrund solide und verwertbare Ergebnisse liefern (können)?

### Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 14

1. Ungeachtet der Polemik Ihrer Antwort ist es Fakt, dass Partikel-"Purification" eine Grundvoraussetzung ist für einen Virusnachweis, wie auch weltbekannte Wissenschaftlicher in diesem Zusammenhang konstatieren, z.B.

White and Fenner: "It's an essential pre-requisite... for the chemical analysis of viruses." To prove that the virus particles have unique proteins and RNA."

Luc Montagnier: "It is necessary."

Robert Gallo: "You have to purify."

Françoise Barré-Sinoussi: "... you have to purify the virus from all this mess."

Jean-Claude Chermann: "Yes, of course... Absolutely."

David Gordon: "It's a natural step from obtaining the virus in cell culture to then obtain purified virus."

Jean-Claude Chermann: To identify the viral proteins and RNA one has to extract them "from the virus which we had concentrated and purified."

Dominic Dwyer: "The purification, as far as one can go, is important in analysis of any virus or bacteria, for that matter well."

David Cooper: "Once the virus is purified, it's then genetically sequenced and those sequences are unique [must be unique] just like every organism on the planet has unique sequences and markers."

Und darüber, dass Partikel-"Purification" eine Grundvoraussetzung ist, um valide PCR-Teste entwickeln zu können, heißt es:

Dominic Dwyer: "In the diagnostic sort of situation what that really is looking for is looking for presence of those conserved bits of genetic material that you know to be the pathogen, be it HIV or flu or whatever, you then use that technology to see whether those sequences or those bits are present in something else, in another clinical sample, for example. And that really now has become, you know, the main method of diagnosis of many pathogens in a laboratory now... I mean with genetic testing – I guess the upside of course is you can do it on everybody, it's pretty cheap, it's extremely reliable and robust, the downside is that you have to know the genetic structure to begin with, you have to have the genetic sequence of what you are after. So when a new virus emerges, like SARS, you can't necessarily use, reliably, nucleic acid testing until you get the sequence of that new virus for the first time. So then in fact you are in a first identifier, you are required to use these more traditional methods of virus culture and microscopy and so on."

Wan Beom Park: "In the outbreak situation, isolation of causative virus is indispensable for developing and evaluating diagnostic tools, therapeutics, and vaccine candidates."

Gilt also Ihre Behauptung, unsere "Fragestellung dokumentiert das Fehlen jeglicher essentieller und aktueller Fachkenntnisse" auch für die aufgeführten Personen? Wenn ja, wie begründen Sie das?

2. Wenn Zellen, Zelltrümmer und Partikel in einer Kultur gemischt werden, kann nur bestimmt werden, welche RNA und Proteine viral sind, indem die Partikel von allen nicht-viralen Materialien getrennt werden. In einer Vaterschaftsklage z.B. kann das Genom aus einem einzelnen „Partikel“ (dem Vater/Kind) gewonnen werden. Da das virale Genom jedoch nicht aus einem einzelnen Partikel gewonnen werden kann, muss es aus einer großen Masse identischer, d.h. gereinigter ("purified") Partikel gewonnen werden – oder zumindest aus Material, das keine fremde RNA enthält, nicht zuletzt wegen des ubiquitären Vorkommens von RNA. Wenn vorliegend also die Existenz des viralen Genoms nicht auf "traditionelle" Weise nachgewiesen worden ist (cell culture, particle detection confirmed by electron microscopy, particle purification confirmed by electron microscopy, proof of replication and particle analysis for nucleic acid and proteins), wie kann dann mit 100-prozentiger Sicherheit festgestellt worden sein oder werden, dass die RNA das Genom eines neuartigen Virus ist?

3. Sind Ihnen elektronenmikroskopische Aufnahmen von dem Material bekannt, das verwendet worden ist, um das SARS-CoV-2 RNA Genom zu erhalten? Wenn ja, wo findet man diese Aufnahmen?

4. Im Corman et al. Paper heißt es: "RNA was extracted from clinical samples by using the MagNA Pure 96 system (Roche) and from cell culture supernatants by the viral RNA mini kit (Qiagen)." Bedeutet nicht allein das, dass Sie nur annehmen, dass die RNA viral ist? Wenn nein, wieso nicht?

## **Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 15**

1. Im Zusammenhang mit dem Thema "Entstehung neuer Gensequenzen durch chemischen 'Stress'" sei z.B. folgende Studie zitiert: Edit I. Buzás et al., Antibiotic-induced release of small extracellular vesicles (exosomes) with surface-associated DNA, Scientific Report, 15. August 2017. Einen Meilenstein bilden in diesem Kontext die Forschungsarbeiten der Genetikerin Barbara McClintock, die 1983 in ihrer Nobelpreisrede The Significance of Responses of The Genome to Challenge schildert, dass sich das Erbgut von Lebewesen ständig verändern kann, und zwar dadurch, dass es von "shocks" getroffen werde. Diese Schocks können Gifte sein, aber auch Stoffe, die im Reagenzglas Stress erzeugen. Und auch zeigen Studien, dass die RNA-Editierung bei vielen zellulären und biologischen Phänomenen eine bedeutende Rolle spielt und durch chemischen Stress induziert werden kann (siehe z.B. Stefan Maas. Base modification RNA editing: information recoding on the fly, Seminars in Cell & Development Biology, Mai 2012; Stefan Maas et al. RNA editing: a driving force for adaptive evolution?, Bioessays, 15. Sept. 2009; Patrizio Arrigo; Alessandra Pulliero. Effect of Environmental Chemical Stress on Nuclear Noncoding RNA Involved in Epigenetic Control, BioMed Research International, 2015; Stefan Maas. Posttranscriptional recoding by RNA editing, Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 2012). Auf der Basis welcher wissenschaftlichen Erkenntnisse sind "solche Überlegungen", denen zufolge jene Stoffe, die bei In-vitro-Versuchen Verwendung finden (unter anderem Antibiotika) und die Zellkultur so „stressen“ können, dass sich dadurch neue Gensequenzen bilden, "abwegig", wie Sie in Ihrer Antwort ausgeführt haben?

2. Konkret welche wissenschaftlichen Studien stützen Ihre anderslautende Einschätzung?

3. Wie können Sie mit den von Ihnen erwähnten "Methoden der Exklusivitätstestung" ausschließen, dass es durch chemischen "Stress" entstandene neue Gensequenzen sind, auf die der Test "positiv" reagiert?

**Rückfragen zu Ihren Antworten auf unsere Frage 16**

1. Prof. Drosten hat den Test im Auftrag der Charité entwickelt. Er lag fertig bei der Firma TIB Molbiol, die lediglich sendetechnische Unterstützung geleistet hat. Auf Weisung von Prof. Drosten hat die Firma TIB Molbiol diese Testkits dann an Länder versandt (Thailand, Vietnam, Hongkong), weil dort Bedarf an Testkits für die Abklärung von Fällen bestand. Damit hat die Charité ein In-Vitro-Diagnostikum in Verkehr gebracht. Noch dazu eines von erheblicher Relevanz, weil ein positiver Test massive Einschränkungen für die positiven Getesteten (Quarantäne, Schließung von Betrieben etc.) nach sich zieht. Daher noch einmal die Frage: inwieweit sind die Regelung der IVD-Richtlinie 98/79/EG eingehalten worden?

2. Welche Stelle hat ggfls. zugestimmt, dass die auf die Einhaltung der entsprechenden Regelungen verzichtet worden ist?

3. War insoweit die Rechtsabteilung der Charité involviert – und wann ja, hat sie sich mit möglichen Haftungsproblemen für die Charité auseinandergesetzt?

4. Insbesondere auch mit Blick auf mögliche für die Charité nicht übersehbare Produktions- oder Verunreinigungsprobleme, die sich in einem externen Labor zugetragen haben können, dem gem. Antwort vom 18.06.2020 keinerlei vertragliche Abreden (Hygienevorgaben, Haftungsüberwälzungen etc.) getroffen worden sind. Sind ggfls. Rückstellungen für mögliche Schadensersatzansprüche Betroffener gebildet worden?

**Rückfrage zu Ihren Antworten auf unsere Frage 20:**

Wie ist insoweit konkret die Validierung der Tests für die Labore der Charité inklusive der Labor Berlin Charité Vivantes GmbH bzw. die Labor Berlin Charité Vivantes Services GmbH erfolgt?

Wir sehen einer Antwort bis zum

**23,07 2020, 12:00 Uhr, Eingang in unserer Kanzlei**

entgegen.

Bei fruchtlosem Fristablauf sind wir schon jetzt beauftragt, gerichtlichen Eilrechtsschutz zu beantragen.

Mit freundlichen Grüßen,

gez. Fischer

Rechtsanwältin Viviane Fischer