



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 22/20

Verkündet am:
8. Februar 2022
Schönthal
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 8. Februar 2022 durch die Richter Dr. Grabinski, Hoffmann und Dr. Deichfuß, die Richterin Dr. Marx sowie den Richter Dr. Crummenerl

für Recht erkannt:

Die Berufung gegen das Urteil des 4. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts vom 3. Dezember 2019 wird auf Kosten der Beklagten zurückgewiesen.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

1 Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 2 293 078 (Streitpatents), das am 1. August 2008 unter Inanspruchnahme der Prioritäten vom 3. August 2007 und 12. März 2008 als Teilanmeldung angemeldet wurde. Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Diagnose bakterieller Infektionen.

2 Patentanspruch 1, auf den ein weiterer Anspruch zurückbezogen ist, lautet in der Verfahrenssprache wie folgt:

"An *in vitro* method for diagnosis of the presence of a bacterial infection in a patient, the method comprising: determining the level of procalcitonin or fragments thereof of at least 12 amino acids in length, in a sample obtained from said patient wherein said sample is selected from the group comprising a blood sample, a serum sample, a plasma sample or an extract of any of the aforementioned samples (i) at least once before the start of an antibiotic treatment or within six hours after the start of the treatment, and (ii) at least once after 12 hours to 1 week after the start of an antibiotic treatment of the patient; and correlating said level of procalcitonin or fragments thereof to the presence of a bacterial infection, wherein a decrease of said level of at least 20% per 24 h is indicative for the presence of a bacterial infection in the patient and wherein the threshold level of procalcitonin or fragments thereof of at least 12 amino acids in length, in blood, serum or plasma samples of said patient is below 0,25 ng/mL."

3 Die Klägerinnen machen geltend, die Lehre des Streitpatents sei nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne, der Gegenstand des Streitpatents gehe über den Inhalt der ursprünglichen Anmeldung hinaus und sei nicht patentfähig. Die Beklagte hat das Schutzrecht in der erteilten und hilfsweise in einer geänderten Fassung verteidigt.

4 Das Patentgericht hat das Streitpatent für nichtig erklärt. Dagegen richtet sich die Berufung der Beklagten, mit der sie ihre erstinstanzlichen Anträge weiterverfolgt und das Streitpatent zusätzlich mit einem zweiten Hilfsantrag verteidigt. Die Klägerinnen treten dem Rechtsmittel entgegen.

Entscheidungsgründe:

5 Die zulässige Berufung hat keinen Erfolg.

6 I. Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Diagnose einer bakteriellen Infektion unter Gabe von Antibiotika.

7 1. Nach der Streitpatentschrift ist Procalcitonin (PCT) im Stand der Technik als ein bewährter Biomarker für die Diagnose einer Sepsis bekannt.

8 Darüber hinaus werde die Rolle von PCT zunehmend auch bei Patienten diskutiert, die unter einer auf einer Infektion beruhenden Krankheiten litten, die keine Sepsis ist, wie eine Lungenentzündung, bakterielle Meningitis oder Malaria.

9 Insoweit sei PCT auch zur Lenkung einer Antibiotikatherapie eingesetzt worden. Patienten seien mit Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege in einer Notaufnahme nur mit Antibiotika behandelt worden, wenn die PCT-Konzentration über 0,25 ng/mL oder über 0,5 ng/mL gemessen worden sei. Offenbar führe dieses Schema zu einem klinischen Ergebnis, das nicht von der Kontrollgruppe zu unterscheiden gewesen sei, in der auch Patienten mit PCT-Konzentrationen von weniger als 0,25 ng/mL vertreten gewesen seien. Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz seien von der Studie ausgeschlossen gewesen. Es sei unklar, ob eine solche Grunderkrankung die Interpretation von PCT-Konzentrationen belaste, weil damit ein Biomarker wie

PCT auf eine Infektion hinweisen könne, auch wenn die Konzentration niedriger liege als ein Wert, der bei Fehlen einer solchen Grunderkrankung zu erwarten wäre.

10 2. Entgegen den Ausführungen des Patentgerichts liegt das der Lehre des Streitpatents zugrundeliegende Problem nicht darin, dem Arzt ein brauchbares diagnostisches Regime an die Hand zu geben, mit dem durch eine durch PCT-Messungen begleitete Verlaufsbeobachtung der durch Abfall des PCT-Werts zum Ausdruck kommende Indikator für eine bakterielle Infektion das wesentliche Instrumentarium bildet. Denn dabei wird nicht hinreichend beachtet, dass Elemente, die zur technischen Lösung gehören, nicht bereits bei der Bestimmung des der Erfindung zugrundeliegenden Problems zu berücksichtigen sind. Das technische Problem ist vielmehr so allgemein und neutral zu formulieren, dass sich die Frage, welche Anregungen der Fachmann durch den Stand der Technik erhielt, ausschließlich bei der Prüfung der erfinderischen Tätigkeit stellt (st. Rspr., etwa BGH, Urteil vom 11. November 2014 - X ZR 128/09, GRUR 2015, 356 Rn. 9 - Repaglinid; Urteil vom 13. Januar 2015 - X ZR 41/13, GRUR 2015, 352 Rn. 17 - Quetiapin; Urteil vom 21. Januar 2020 - X ZR 65/18, GRUR 2020, 603 Rn. 12 - Tadalafil).

11 In Anwendung dieser Grundsätze ist das der Lehre des Streitpatents zugrundeliegende Problem darin zu sehen, ein verbessertes Diagnoseverfahren für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion aufzuzeigen, insbesondere bei Patienten, die unter einer nicht bakteriellen Vorerkrankung leiden.

12 3. Zur Lösung schlägt das Streitpatent in den Patentansprüchen 1 und 2 ein Verfahren mit folgenden Merkmalen vor:

13

1.	An in vitro method for diagnosis of the presence of a bacterial infection in a patient, comprising:	Ein In-vitro-Verfahren zur Diagnose auf das Vorliegen einer bakteriellen Infektion bei einem Patienten, umfassend:
2.	Determining the level of procalcitonin or fragments thereof of at least 12 amino acids in length, in a sample obtained from said patient.	Ermitteln des Spiegels von Procalcitonin oder Fragmenten davon mit einer Länge von mindestens 12 Aminosäuren in einer Probe, die dem Patienten entnommen wurde.
2.1	Said sample is selected from the group comprising a blood sample, a serum sample, a plasma sample or an extract of any of the aforementioned samples.	Die Probe ist aus der Gruppe ausgewählt, die eine Blutprobe, eine Serumprobe, eine Plasmaprobe oder ein Extrakt aus einer dieser Proben enthält.
2.2	(i) The sample is obtained at least once before the start of an antibiotic treatment or within six hours after the start of the treatment, and	(i) Eine Probe wird mindestens einmal vor Beginn einer Antibiotikabehandlung oder innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Behandlung, und
2.3	(ii) at least once after 12 hours to 1 week after the start of an antibiotic treatment of the patient.	(ii) mindestens einmal zwischen 12 Stunden und 1 Woche nach Beginn einer Antibiotikabehandlung beim Patienten entnommen.
2.4	The threshold level of procalcitonin or fragments thereof is of at	Der Schwellenwert von Procalcitonin oder Fragmenten davon mit einer

	least 12 amino acids in length, in blood, serum or plasma samples of said patient below 0,25 ng/mL.	Länge von mindestens 12 Aminosäuren in Blut-, Serum- oder Plasmaproben des besagten Patienten liegt unter 0,25 ng/mL.
3.	Said level of procalcitonin or fragments thereof is correlated to the presence of a bacterial infection.	Es wird ein Bezug zwischen dem Spiegel von Procalcitonin oder Fragmenten davon und einer vorhandenen bakteriellen Infektion hergestellt.
3.1	A decrease of said level of at least 20 % per 24 h is indicative for the presence of a bacterial infection in the patient.	Eine Abnahme besagten Spiegels um mindestens 20 % pro 24 Std. deutet auf eine vorhandene bakterielle Infektion beim Patienten hin.

14 Patentanspruch 1 in der Fassung des Hilfsantrags 1 sieht außerdem folgendes Merkmal vor:

15

2.5	wherein the patient has a primary disease not being an infection.	Der Patient leidet an einer Grunderkrankung, die keine Infektion ist.
-----	---	---

16 4. Das Patentgericht hat den relevanten Fachmann zutreffend als einen Diplom-Chemiker der Fachrichtung Biochemie, einen Diplom-Biochemiker oder einen Molekularbiologen jeweils mit mehrjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Immunologie sowie der Entwicklung von auf Blutproteinen basierenden diagnostischen Verfahren definiert, wobei dieser auch im Team mit einem in der angewandten Infektiologie tätigen Mediziner tätig werden kann.

17 5. Einige Merkmale der anspruchsgemäßen Lehre bedürfen näherer
Betrachtung:

18 a) Wie das Patentgericht zutreffend ausgeführt hat, wird in Merkmal 2.4 die für das erfindungsgemäße In-vitro-Diagnoseverfahren in Betracht kommende Zielgruppe dahin definiert, dass der Schwellenwert von PCT oder einem Fragment davon mit einer Länge von mindestens 12 Aminosäuren in Blut-, Serum- oder Plasmaproben unter 0,25 ng/mL vorliegen muss. Allein bei einem Patienten, dessen PCT-Wert vor Beginn der Antibiotikabehandlung oder innerhalb von sechs Stunden nach deren Beginn unterhalb dieser Grenze liegt, ist das erfindungsgemäße Diagnoseverfahren anzuwenden.

19 b) Bei einem solchen Patienten ist nach den Merkmalen 2.2 und 2.3 mindestens einmal vor Beginn oder innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Antibiotikabehandlung und mindestens einmal zwischen 12 Stunden und einer Woche nach Beginn der Antibiotikabehandlung der Spiegel von PCT oder Fragmenten davon mit einer Länge von mindestens 12 Aminosäuren zu ermitteln, wobei die Probe jeweils den Anforderungen der Merkmalsgruppe 2.1 genügen muss.

20 c) Der nach Merkmal 3.1 genannte Bezug zwischen dem Spiegel von PCT oder Fragmenten davon und einer vorhandenen bakteriellen Infektion wird durch einen Vergleich der Konzentration an PCT oder Fragmenten davon mit dem anfangs gemessenen Spiegel hergestellt (vgl. auch Abs. 24), wobei eine Abnahme des Spiegels um mindestens 20 % pro 24 Stunden eine vorhandene bakterielle Infektion beim Patienten indiziert.

21 Patentanspruch 1 enthält keine Aussage dazu, ob und inwiefern bei Vornahme des patentgemäßen Verfahrens ein Unterschreiten der in Merkmal 3.1 enthaltenen Abnahmerate auf das Nichtvorliegen einer bakteriellen Infektion hindeutet.

22 d) Zwischen der Abnahme der für den Vergleich heranzuziehenden PCT-Werte muss ein Zeitraum von 24 Stunden liegen (Merkmal 3.1). Insoweit besteht kein Widerspruch zu Merkmal 2.3, das eine Messung bereits nach 12 Stunden erlaubt, da der Fachmann nach den Feststellungen des Patentgerichts aufgrund seines Fachwissens in der Lage ist, den im Rahmen der Vorgaben des Merkmals 2.3 gegebenenfalls bereits zuvor ermittelten PCT-Wert auf den nach Merkmal 3.1 maßgeblichen Zeitraum zu übertragen.

23 e) Nach Patentanspruch 1 in der Fassung des ersten Hilfsantrags wird die für das erfindungsgemäße In-vitro-Diagnoseverfahren in Betracht kommende Patientengruppe nicht nur durch den Schwellenwert nach Merkmal 2.4, sondern zusätzlich auch durch Merkmal 2.5 bestimmt, wonach der Patient an einer Grunderkrankung leiden muss, die keine Infektion ist.

24 II. Das Patentgericht hat seine Entscheidung im Wesentlichen wie folgt begründet:

25 Der Gegenstand von Patentanspruch 1 in der erteilten Fassung gehe in unzulässiger Weise über den Inhalt der Stammanmeldung als ursprünglicher Anmeldung hinaus. Darin sei ein Diagnoseverfahren mit einem anfänglichen PCT-Wert von weniger als 0,25 ng/mL nur für Patienten offenbart, die an einer weiteren nicht-infektiösen Grunderkrankung entsprechend Merkmal 2.5 leiden.

26 Der Gegenstand von Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1, dem Merkmal 2.5 hinzugefügt worden sei, beruhe nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

27 NK12 (Stolz et al., "Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD" in Chest, Vol. 131, 2007, Iss. 1, S. 9-19) betreffe ausweislich ihres Titels die antibiotische Behandlung von exazerbierender COPD und damit Patienten mit einer nicht-infektiösen Grunderkrankung, die einer PCT-überwachten Antibiotikabehandlung unterzogen würden. Es werde eine Antibiotikagabe auch im Bereich

von 0,10 bis 0,25 ng/mL durchgeführt. Die Patienten seien täglich mit Hilfe ihres PCT-Werts überwacht worden. Soweit NK12 nicht eine Abnahmerate von mindestens 20 % gemäß Merkmal 3.1 lehre, habe es für den Fachmann nahegelegen, sich auch Gedanken über die Abnahmerate hinsichtlich der von ihm gemessenen PCT-Werte zu machen.

28 Auch ausgehend von der internationalen Patentanmeldung WO 2008/040328 (NK11) beruhe der Gegenstand von Patentanspruch 1 in der Fassung des Hilfsantrags 1 nicht auf erfinderischer Tätigkeit. NK11 betreffe die Diagnose von Infektionen bei einer Patientengruppe, die als Vorerkrankung eine Herzinsuffizienz aufweise. Der Schwellenwert für eine Antibiotikagabe liege zwischen 0,03 bis 0,06 ng/mL. NK11 stelle auf eine therapiebegleitende Verlaufsbeurteilung ab und rege damit eine wiederholte PCT-Wertmessung an. NK11 offenbare damit die Merkmale 1 bis 3. Die zeitliche Abfolge und die Abnahmerate des PCT-Werts könnten keine erfinderische Tätigkeit begründen, denn die Ermittlung geeigneter Parameter hierfür liege im fachüblichen Handeln. Da eine Therapie einen Erfolg rasch erkennen lassen solle, sei damit im Erfolgsfalle zwangsläufig eine Abnahmerate von mehr als 20 % pro 24 Stunden verbunden.

29 III. Dies hält der Nachprüfung im Berufungsverfahren stand.

30 1. Zutreffend hat das Patentgericht entschieden, dass der Gegenstand von Patentanspruch 1 in der erteilten Fassung in der Stammanmeldung nicht ohne das Merkmal 2.5 (nicht-infektiöse Grunderkrankung) offenbart ist.

31 a) Der Inhalt der Anmeldung ist anhand der Gesamtheit der ursprünglich eingereichten Unterlagen zu ermitteln. Entscheidend ist, was der Fachmann diesen Unterlagen unmittelbar und eindeutig als zur Erfindung gehörend entnehmen kann (BGH, Urteil vom 15. September 2015 - X ZR 112/13, GRUR 2016, 50 Rn. 24 - Teilreflektierende Folie; Urteil vom 17. Februar 2015 - X ZR 161/12, BGHZ 204, 199 = GRUR 2015, 573 Rn. 21 - Wundbehandlungsvorrichtung). Bei

der Ausschöpfung des Offenbarungsgehalts sind Verallgemeinerungen ur-sprungsoffenbarter Ausführungsbeispiele zulässig, wenn von mehreren Merkma-len eines Ausführungsbeispiels, die zusammengenommen, aber auch für sich betrachtet dem erfindungsgemäßen Erfolg förderlich sind, nur eines oder nur ein-zelne in den Anspruch aufgenommen worden sind (BGH, Urteil vom 11. Februar 2014 - X ZR 107/12, BGHZ 200, 63 Rn. 22 - Kommunikationskanal; Beschluss vom 8. November 2016 - X ZB 1/16, BGHZ 212, 351 Rn. 45 - Ventileinrichtung; Urteil vom 23. April 2020 - X ZR 38/18, GRUR 2020, 974 Rn. 39 - Niederflur-schienenfahrzeug). Unzulässig ist eine Verallgemeinerung hingegen, wenn den ursprünglich eingereichten Unterlagen zu entnehmen ist, dass einzelne Merk-male in untrennbarem Zusammenhang miteinander stehen, der Patentanspruch diese Merkmale aber nicht in ihrer Gesamtheit vorsieht (BGH, Urteil vom 21. Juni 2016 - X ZR 41/14, GRUR 2016, 1038 Rn. 48 - Fahrzeugscheibe II; Beschluss vom 11. September 2001 - X ZB 18/00, GRUR 2002, 49 - Drehmomentübertra-gungseinrichtung; Urteil vom 17. Februar 2015 - X ZR 161/12, BGHZ 204, 199 Rn. 31 - Wundbehandlungsvorrichtung). Der Beanspruchung von Schutz ohne ein bestimmtes Merkmal kann insbesondere entgegenstehen, dass in der Anmel-dung sämtliche Ausführungsbeispiele ein bestimmtes Merkmal oder eine be-stimmte Kombination von mehreren Merkmalen aufweisen und dem Inhalt der Anmeldung zu entnehmen ist, dass die im Anspruch vorgesehenen Mittel der Lö-sung eines Problems dienen, das das Vorhandensein des betreffenden Merk-mals oder der betreffenden Merkmalskombination voraussetzt (vgl. BGH, Urteil vom 7. November 2017 - X ZR 63/15, GRUR 2018, 175 Rn. 35 - Digitales Buch).

- 32 b) Die Stammanmeldung (NK4) offenbart im Zusammenhang mit einer Antibiotikagabe unter einem Schwellenwert von 0,25 ng/mL nur Lösungswege, die für Patienten mit einer (zusätzlichen) nicht-infektiösen Grunderkrankung zu einem verbesserten Diagnoseverfahren führen. Zum Stand der Technik wird aus-geführt, dass Antibiotika über einem PCT-Schwellenwert von 0,25 ng/mL oder

über 0,50 ng/mL unabhängig davon gegeben werden, ob diese Patienten (zusätzlich) unter einer nicht-infektiösen Grunderkrankung leiden (NK4, S. 2 Z. 18-23). Gesunde Patienten wiesen eine PCT-Konzentration von deutlich unter 0,25 ng/mL auf (NK4, S. 2 Z. 31 bis S. 3 Z. 2).

33 Ausgehend von diesem Stand der Technik wird die Erfindung in der Stammanmeldung dahingehend zusammengefasst, dass sich in Proben von Patienten mit einer nicht-infektiösen Grunderkrankung überraschenderweise sehr häufig eine leichte Erhöhung des PCT-Spiegels gezeigt habe. Darin könnte ein Hinweis liegen, dass das Risiko besteht, sich eine noch nicht klinisch manifestierte oder noch asymptomatische weitere Krankheit oder einen erweiterten medizinischen Zustand im Zusammenhang mit einer lokalen Infektion zuzuziehen (NK4, S. 3 Z. 10-21). Patienten mit einer nicht-infektiösen Grunderkrankung seien bisher nicht routinemäßig auf ihre PCT-Werte untersucht worden. Die Erfindung lehre, bei solchen Patienten den PCT-Wert zu bestimmen, um eine Prognose des Risikos einer weiteren Erkrankung zu ermöglichen und damit die Therapie anzupassen (NK4, S. 3 Z. 26-30). Entsprechend ist auch in der Beschreibung und in Anspruch 27 der Stammanmeldung das In-vitro-Diagnoseverfahren nach Anspruch 26 für Patienten vorgesehen, die an einer primären nicht-infektiösen Grunderkrankung leiden und bei denen der PCT-Spiegel unterhalb von 0,25 ng/mL liegt (NK4, S. 14, Z. 5-7 und S. 20, Z. 17-31).

34 Damit ist das erfindungsgemäße Diagnoseverfahren in der Stammanmeldung insgesamt und insbesondere hinsichtlich der Ausführungsbeispiele nur für Patienten als zur Erfindung gehörend offenbart, bei denen kumulativ der PCT-Spiegel unterhalb von 0,25 ng/mL liegt und eine nicht-infektiöse Grunderkrankung besteht. Hinsichtlich der Diagnose einer Infektionskrankheit bei Patienten ohne eine solche Grunderkrankung belässt es die Stammanmeldung hingegen beim referierten Stand der Technik, schlägt insoweit keine Verbesserungen vor

und gibt mithin für eine diese Patientengruppe betreffende Problematik keine Lösung zu erkennen. Sollte der Fachmann dennoch daran gedacht haben, das Diagnoseverfahren auch auf Patienten ohne Grunderkrankung anzuwenden, hätte sich dies aus eigenständigen Überlegungen ergeben und wäre damit nicht mehr vom Offenbarungsgehalt der Stammanmeldung umfasst.

35 2. In der Fassung gemäß Hilfsantrag 1 ist Patentanspruch 1 nicht patentfähig.

36 a) Der Gegenstand von Patentanspruch 1 ist neu.

37 aa) Wie das Patentgericht zutreffend ausgeführt hat und die Parteien auch nicht beanstanden, sind für die Prüfung der Patentfähigkeit die in Anspruch genommenen Prioritäten nicht zu berücksichtigen.

38 bb) Er ergab sich nicht aus NK11.

39 (1) NK11 betrifft ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz. In der Entgeghaltung wird darauf hingewiesen, dass Herzinsuffizienzen ein entscheidender Risikofaktor für das Entstehen einer Pneumonie sein können, weshalb beide Krankheiten miteinander assoziiert seien. Für eine geeignete Therapie bedürfe es einer frühen Diagnose und Differenzierung der zugrundeliegenden Erkrankung. Hierfür sei der Biomarker PCT geeignet, der im Stand der Technik mit einem Schwellenwert von $>0,50$ ng/mL zur Abgrenzung einer bakteriellen Sepsis verwendet werde. Untersuchungen zufolge könnten zudem Patienten mit PCT-Werten von $>0,10$ ng/mL beziehungsweise $>0,25$ ng/mL auf klinisch relevante Infektionen der unteren Atemwege detektiert werden.

40 NK11 macht es sich zur Aufgabe, ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz bereitzustellen,

und schlägt als Lösung vor, für eine solche Diagnose den Marker PCT zu bestimmen, wobei für die Bestimmung des PCT bevorzugt Schwellenwerte von 0,01 bis 1,00 ng/mL und insbesondere von 0,03 bis 0,06 ng/mL zugrunde gelegt werden (NK11, S. 7; Ansprüche 1 und 2).

41 Zudem wird vorgeschlagen, das Diagnoseverfahren mit den genannten Schwellenwerten auch zur Risikostratifizierung (also zum Abschätzen des Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung), zur Therapiesteuerung einer Antibiotikabehandlung und zur therapiebegleitenden Verlaufsbeurteilung einer Infektion der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz einzusetzen (NK11, S. 8 f.; Unteransprüche 16 bis 18).

42 (2) Das in NK11 gelehrt Verfahren weist damit die Merkmale 1 bis 2.2 sowie 2.4 und 2.5 auf.

43 (3) Mit dem Hinweis, PCT auch als Marker zur therapiebegleitenden Verlaufsbeurteilung einer Infektion oder Entzündungserkrankung der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz einzusetzen, ist in NK11 zudem offenbart, bei dem Patienten nicht nur zu Beginn der Antibiotikabehandlung den PCT-Wert zu bestimmen, sondern dies auch während des weiteren Verlaufs der Behandlung zu wiederholen. Der Fachmann liest aufgrund seines Fachwissens insoweit mit, dass eine solche weitere Bestimmung des PCT-Werts als Marker bei einer Antibiotikabehandlung zwischen 12 Stunden und einer Woche nach Behandlungsbeginn zu erfolgen hat, so dass auch Merkmal 2.3 offenbart ist.

44 (4) Eine die Antibiotikabehandlung begleitende Verlaufsbeurteilung dient dazu, den zu Beginn der Behandlung gemessenen PCT-Wert mit den in den nachfolgenden Messungen ermittelten PCT-Werten derart in Bezug zu setzen, dass die Werte miteinander verglichen werden, um daraus auf den Verlauf der Antibiotikabehandlung schließen zu können. Lässt der Vergleich der PCT-Werte den Schluss zu, dass die Antibiotikabehandlung erfolgreich ist, impliziert

bzw. indiziert dies zugleich das Vorhandensein einer bakteriellen Infektion. Auch Merkmal 3 ist damit offenbart.

45 (5) Es fehlt jedoch an einer Offenbarung von Merkmal 3.1, da in NK11 nicht beschrieben ist, als Indikator für einen erfolgreichen Verlauf der Antibiotikabehandlung bzw. das Vorhandensein einer bakteriellen Infektion auf eine Abnahme des PCT-Spiegels beim Patienten um mindestens 20 % pro 24 Stunden abzustellen.

46 cc) NK12 offenbart den Gegenstand von Patentanspruch 1 ebenfalls nicht vollständig.

47 (1) NK12 ist ein Studienbericht betreffend die Antibiotikabehandlung von Exazerbationen von COPD, also einer Verschlimmerung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Im Hinblick darauf, dass Antibiotika die Genesung von COPD-Exazerbationen nur in ausgewählten Fällen beeinflussten, sei die Steuerung von Antibiotikaverschreibungen anhand von PCT-Werten im Vergleich zu einer Standardtherapie, die solche Werte nicht berücksichtigt, evaluiert worden. An der Studie hätten 208 konsekutive Patienten teilgenommen, die aufgrund einer Exazerbation von COPD einer Hospitalisierung bedurft hätten und gemäß der Index-Exazerbation der PCT-gesteuerten Therapie oder der Standard-Antibiotika-Therapie nach dem Zufallsprinzip zugeordnet worden seien. In der PCT-gesteuerten Gruppe habe die Antibiotikagabe auf der Messung von PCT-Spiegeln bei Aufnahme ins Krankenhaus beruht. Bei einem PCT-Spiegel von $<0,1 \mu\text{g/L}$ sei keine bakterielle Infektion angenommen worden. Ein Spiegel von $0,1$ bis $0,25 \mu\text{g/L}$ habe auf eine mögliche bakterielle Infektion hingewiesen und von der Antibiotikagabe sei auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten zu- oder abgeraten worden. Bei einem darüber liegenden PCT-Spiegel sei vom Vorliegen einer bakteriellen Infektion ausgegangen und zur Antibiotikagabe geraten worden (NK12, S. 10, r. Sp., letzter Abs. übergehend 11, l. Sp.,

Abs. 1). Es sei empfohlen worden, den zirkulierenden PCT-Spiegel und den klinischen Status erneut zu evaluieren, wenn die Antibiotikagabe zurückgehalten worden sei (NK12, S. 11, I. Sp., Abs. 2). Die Patienten seien täglich bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus beobachtet worden (NK12, S. 11, Abs. 3). Bei dem Kurzzeit-Follow-up (nach 14 bis 21 Tagen) seien die Patienten auf Grundlage von klinischen Labor- und Lungenfunktionskriterien evaluiert und nach klinischem Erfolg oder Misserfolg klassifiziert worden. Zudem habe eine langfristige Nachuntersuchung stattgefunden (NK12, S. 11, Abs. 4 und 5).

48 NK12 kommt zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung von PCT-
Werten die Gabe von Antibiotika verringert werden konnte, ohne einen klinisch
messbaren Unterschied insbesondere einen Unterschied im Lungenvolumen
(Erstsekundenkapazität, FEV₁) zu verzeichnen.

49 (2) Offenbart sind damit die Merkmale 1 bis 2.2 und 2.5.

50 (3) Aus den Ausführungen in NK12, dass die Patienten täglich bis zur
Entlassung aus dem Krankenhaus überwacht ("monitored") seien, ergibt sich
nicht mit der erforderlichen Eindeutigkeit, dass bei den PCT-gesteuerten Patien-
ten der PCT-Wert innerhalb des in Merkmal 2.3 vorgesehenen Zeitraums erneut
gemessen wurde. Für die Studie kam es darauf nicht an, da für die Erfolgsbeur-
teilung einer PCT-gesteuerten Antibiotikagabe im Vergleich zur Standardtherapie
die Nachuntersuchungen der Patienten entscheidend waren, die erst später als
eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie durchgeführt wurden. Entspre-
chend ist auch kein Vergleich mit dem bei Beginn der Antibiotikabehandlung er-
hobenen PCT-Spiegel offenbart und fehlt es in NK12 auch an einer Offenbarung
der Lehre, dass eine Abnahme des PCT-Spiegels um mindestens 20 % pro
24 Stunden auf eine vorhandene bakterielle Infektion hindeutet.

51 dd) Der Gegenstand von Patentanspruch 1 geht auch nicht aus NK17
(Christ-Crain et. al., "Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-

acquired Pneumonia", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 174 (2006), S. 85-93) hervor.

- 52 (1) NK17 betrifft eine randomisierte Studie zur PCT-Steuerung einer Antibiotikatherapie bei ambulant erworbener Pneumonie. An der Studie nahmen 302 konsekutive Patienten teil, die nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe zugewiesen wurden, bei der die Antibiotikabehandlung anhand der PCT-Werte gesteuert wurde, oder einer Kontrollgruppe, die nach normaler Praxis mit Antibiotika behandelt wurde. Bei beiden Gruppen litten viele der teilnehmenden Patienten auch an einer nichtinfektiösen weiteren Erkrankung, wie etwa koronare Arterien-erkrankung, Diabetes mellitus etc. (NK17, S. 86, Table 1). Bei der PCT-gesteuerten Gruppe wurde von einer Antibiotikabehandlung bei einem Wert von 0,1 µg/L nachdrücklich abgeraten und bei weniger als 0,25 µg/L abgeraten. Hingegen wurde diese bei mehr als 0,25 µg/L empfohlen und bei mehr als 0,5 µg/L dringend empfohlen. Die PCT-Werte wurden nach vier, sechs und acht Tagen neu bewertet (NK17, S. 84, l. Sp., Abstract; S. 86, r. Sp., Abs. 1).
- 53 (2) Offenbart sind damit zwar die Merkmale 1 bis 2.3. und 2.5.
- 54 (3) Es kann offenbleiben, ob NK17 das Merkmal 2.4 offenbart. Die Entgegenhaltung rät einerseits von einer Antibiotikabehandlung von Patienten mit einem PCT-Wert unter 0,25 ng/mL gerade ab. Andererseits wird entgegen dieser Empfehlung auch von der Behandlung von 20 Patienten mit besonders schweren pneumonischen Erkrankungen berichtet, bei denen PCT-Spiegel unter 0,25 ng/mL festgestellt worden seien (NK17, S. 88, r. Sp., Abs. 1).
- 55 Hinsichtlich dieser Patienten geht jedoch aus NK17 jedenfalls nicht hervor, ob sich nach Beginn der Antibiotikabehandlung der PCT-Spiegel um mindestens 20 % pro 24 Stunden gesenkt hat. In NK17 ist zwar allgemein ein Absinken der PCT-Werte innerhalb der gemessenen Zeiträume beschrieben. Daraus ergibt sich aber nicht, dass dies auch für die genannten 20 Patienten gilt, die entgegen

der allgemeinen Empfehlung mit Antibiotika behandelt wurden, so dass es in NK17 sowohl insgesamt als auch hinsichtlich dieser 20 Patienten an einer Offenbarung des Merkmals 3.1 fehlt.

56 b) Die in Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 unter Schutz gestellte Lehre ergab sich für den Fachmann aufgrund des Standes der Technik in naheliegender Weise.

57 aa) Der Fachmann, der es sich zur Aufgabe gemacht hatte, ein verbessertes Diagnoseverfahren für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion bei Patienten zu entwickeln, die unter einer nicht bakteriellen Vorerkrankung leiden, hatte Anlass, sich mit NK11 zu befassen, da darin ein Verfahren zur Diagnose und therapiebegleitenden Verlaufsbeurteilung einer Infektion oder Entzündungserkrankung der Atemwege und Lunge bei Patienten mit assoziierter Herzinsuffizienz beschrieben wird.

58 bb) Mit dem Hinweis, PCT auch als Marker zur therapiebegleitenden Verlaufsbeurteilung einer Infektion oder Entzündungserkrankung der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz einzusetzen, wird in NK11 gelehrt, den PCT-Wert, der zu Beginn der Antibiotikabehandlung im Blut oder Serum des Patienten festgestellt wurde, mit Werten zu vergleichen, die während des weiteren Verlaufs der Behandlung erhoben wurden, um anhand eines solchen Vergleichs den Behandlungserfolg beurteilen zu können, woraus sich aus fachlicher Sicht zugleich auch eine Indikation für das Vorhandensein einer bakteriellen Infektion ergibt.

59 cc) In NK11 werden allerdings keine Differenzwerte für die PCT-Messungen genannt, bei deren Vorliegen ein Erfolg bzw. Misserfolg der Antibiotikabehandlung indiziert ist. Für den Fachmann bestand daher Veranlassung, sich näher mit der Dynamik von PCT als diagnostischem Marker bei der Antibiotikabehandlung bakterieller Infektionen zu befassen.

- 60 NK17 erwähnt für die dort offenbarte Studie PCT als diagnostischen Marker und Steuerungselement. Hierzu wird ausgeführt, dass sich der PCT-Spiegel bei einer erfolgreichen Behandlung mit einer Halbwertszeit von 20 bis 24 Stunden also mit einer exponentiellen Abfallrate von mindestens 50 % ermäßigt (S. 84, r. Sp., letzter Abs.). Weiterhin lehrt NK17, den PCT-Spiegel nach vier, sechs und acht Tagen erneut zu erheben (S. 86, l. Sp., Abs. 1).
- 61 NK17 berichtet zwar ebenfalls, dass ein PCT-Wert unter 0,10 ng/mL das Fehlen einer bakteriellen Infektion bedeute und von der weiteren Gabe von Antibiotika dringend abzuraten sei sowie bei einem PCT-Wert zwischen 0,10 und 0,25 ng/mL eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich und von einer (weiteren) Gabe von Antibiotika abzuraten sei (NK17, S. 86, l. Sp., Abs. 1). Gleichwohl hatte der Fachmann ausgehend von NK11, die eine Antibiotikagabe an unter Herzinsuffizienz leidenden Patienten auch bei PCT-Werten unterhalb 0,25 ng/mL anregt, Anlass zu der Annahme, dass eine Antibiotikagabe auch bei derart niedrigen anfänglichen PCT-Werten zu einer erheblichen Senkung des PCT-Werts innerhalb eines Zeitraums von 20 bis 24 Stunden führt.
- 62 Entsprechend den zutreffenden und von den Beklagten nicht konkret angegriffenen Feststellungen des Patentgerichts wusste der Fachmann, dass der PCT-Wert bei Gabe eines Antibiotikums zu Anfang der Behandlung stark fällt, wenn der Patient auf das Medikament anspricht und dieses gegen eine bakterielle Infektion erfolgreich wirkt. Da NK17 von einer exponentiellen Abfallrate berichtet, war deshalb auch unterhalb eines PCT-Werts von 0,25 ng/mL noch mit einer Reduktion in Relation zum Ausgangswert mithin auch im Sinne einer exponentiellen Abfallrate zu rechnen. In welcher Höhe sich eine solche Abfallrate konkret erweisen würde, war sodann anhand weiterer einfacher Versuche zu ermitteln. Nach den Feststellungen des Patentgerichts war hierbei auch mit Werten zu rechnen, die schließlich eine Abfallrate von mehr als 20 % pro 24 Stunden aufweisen.

63 3. Die Verteidigung des Streitpatents gemäß Hilfsantrag 2 ist unzulässig.

64 Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 unterscheidet sich von der Fassung gemäß Hilfsantrag 1 dadurch, dass der zu untersuchende Patient nicht an Herzinsuffizienz als nicht-infektiöser Grunderkrankung nach Merkmal 2.5 leiden darf.

65 Der Hilfsantrag ist nicht sachdienlich, weil die Beklagte Veranlassung hatte, diesen bereits in erster Instanz zu stellen, nachdem sie im Hinweis des Patentgerichts gemäß § 83 Abs. 1 PatG darauf hingewiesen worden war, dass die Lehre des Streitpatents unter anderem im Hinblick auf den aus NK11 und NK17 bekannten Stand der Technik naheliegend war, und das Patentgericht insoweit auch ausdrücklich berücksichtigt hatte, dass sich NK11 mit der Diagnose unter anderem bakteriell bedingter Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und der Lunge assoziiert mit einer Herzinsuffizienz und damit assoziiert mit einer Primärerkrankung im erfindungsgemäßen Sinne befasst.

66 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG, § 97 Abs. 1 ZPO.

Grabinski

Hoffmann

Deichfuß

Marx

Crummenerl

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 03.12.2019 - 4 Ni 24/17 (EP) -