



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
1. Oktober 2019

4 Ni 23/17 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

...

betreffend das europäische Patent 2 084 545
(DE 50 2007 012 758)

hat der 4. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 1. Oktober 2019 durch den Vorsitzenden Richter Engels, die Richterin Kopacek, den Richter Dipl.-Ing. Veit, die Richterin Dipl.-Phys Zimmerer sowie den Richter Dipl.-Chem. Dr. Wismeth für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 2 084 545 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Beklagte.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist Inhaberin des auch mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents EP 2 084 545 B1, deutsches Aktenzeichen DE 50 2007 012 758 (Streitpatent), das am 1. Oktober 2007 unter Beanspruchung

der Priorität DE 102006046996 vom 1. Oktober 2006 angemeldet und dessen Erteilung am 12. Februar 2014 veröffentlicht worden ist.

Das in deutscher Verfahrenssprache veröffentlichte Streitpatent mit der Bezeichnung „Diagnose von Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge assoziiert mit Herzinsuffizienz“ umfasst 16 Patentansprüche, die sämtlich angegriffen sind.

Der einzige unabhängige Patentanspruch 1 hat in der maßgeblichen deutschsprachigen Fassung folgenden Wortlaut.

1. Verfahren zur *in-vitro* Diagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Bestimmung des Markers Procalcitonin oder eine Teilsequenz davon an Proben von einem zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird und die Bestimmung des Procalcitonin in einem Bereich von 0,01 ng/ml bis 1 ng/ml mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml durchgeführt wird.

Wegen der direkt oder indirekt auf den oben genannten Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 16 wird auf die Streitpatentschrift in der B1-Fassung Bezug genommen.

Mit ihrer Nichtigkeitsklage machen die Klägerinnen geltend, dass der in den Patentansprüchen 1 bis 16 enthaltene Gegenstand gemäß Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. b EPÜ nicht so deutlich und vollständig offenbart sei, dass ein Fachmann die Erfindung ausführen könne. Außerdem sei der Gegenstand des Streitpatents nach Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 3 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. c EPÜ und Art. 123 Abs. 2 EPÜ unzulässig erweitert sowie gemäß Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ und Art. 52 i. V. m. Art. 56 EPÜ nicht erfinderisch. Damit sei das Streitpatent in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Klägerinnen stützen ihr Vorbringen dabei auf folgende Dokumente:

- NK1 Streitpatent EP 2 084 545 B1 (Streitpatent)
- NK2 Deutsches Patent- und Markenamt: DPMAregister, Registerauszug zum deutschen Teil DE 50 2007 012 758.2 des Streitpatents. 7. Juli 2016. 2 Seiten
- NK3 WO 2008/040328 A2 (Anmeldung des Streitpatents)
- NK4 DE 10 2006 046 996 A1 (Prioritätsanmeldung)
- NK5 ThermoFisher Scientific: Reference Values – BRAHMS PCT. 2016. URL: <http://www.procalcitonin.com/indications/sepsis/reference-values.html> [abgerufen am 30. Juni 2016]. 5 Seiten
- NK6 ThermoFisher Scientific: Instrument at-a-glance – KRYPTOR compact PLUS. 2016. URL: <http://www.brahms-instruments.com/b-r-a-h-m-s-kryptor-intro/instrument-at-a-glance> [abgerufen am 12. Juli 2016]. 3 Seiten
- NK7 Deutsches Patent- und Markenamt: DPMAregister, Registerauszug zu Wortmarke Registernummer 652552, „KRYPTOR“. 12. Juli 2016. 2 Seiten
- NK8 CHRIST-CRAIN, Mirjam [et al.]: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. In: The Lancet, Vol. 363, 2004, S. 600-607
- NK9 SANDEK, Anja [et al.]: Procalcitonin-guided antibiotic treatment in heart failure. CHRIST-CRAIN, Mirjam [et al.]: Author's reply. In: The Lancet, Vol. 363, 2004, S. 1555
- NK10 ThermoFisher Scientific: B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR. 2016. URL: <http://www.procalcitonin.com/pct-assays/pct-sensitive-kryptor.html> [abgerufen am 7. Juli 2016]. 4 Seiten
- NK11 Differential diagnosis. In: Wikipedia, the free encyclopedia. Bearbeitungsstand: 18. Juni 2016, 18:47 UTC. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Differential_diagnosis [abgerufen am 13. Juli 2016]

- NK12 MORGENTHALER, Nil G. [et al.]: Sensitive Immunoluminometric Assay for the Detection of Procalcitonin. In: Clinical Chemistry, Vol. 48, 2002, No. 5, S. 788-790
- NK13 Diazyme: Procalcitonin (PCT) Assay (Dual vial liquid stable) (Immunoturbidimetric). Product Description. Ohne Jahr. URL: <http://store.diazyme.com/procalcitonin-pct-assay-dual-vial-liquid-stable-immunoturbi...> [abgerufen am 23. Dezember 2016]. 2 Seiten
- NK14 CHRIST-CRAIN, Mirjam [et al.]: Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 174, 2006, S. 84-93
- NK15 STOLZ, Daiana [et al.]: Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. In: Swiss Medical Weekly, Vol. 136, 2006, S. 434-440 [von den Klägerinnen (doppelt) als NK13 bezeichnet]

Die Klägerinnen vertreten die Auffassung, der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 16 sei nicht ausführbar, da es dem Fachmann anhand der Offenbarung nicht möglich sei, zu unterscheiden, ob ein Patient mit einem PCT-Wert oberhalb des Schwellenwerts nur an einer Pneumonie erkrankt sei oder an einer Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz. Zudem seien die genannten Schwellenwerte sowohl im Bereich der Untergrenze als auch im Bereich der Obergrenze nicht für eine Diagnose bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz geeignet. Daher werde im Streitpatent nicht gezeigt, dass der Gegenstand von Patentanspruch 1 in seiner gesamten Breite ausführbar sei. Darüber hinaus zeige keines der Beispiele des Streitpatents die tatsächlichen Sensitivitäten und Spezifitäten bei Schwellenwerten für Messungen im beanspruchten Messbereich der Patentansprüche. Die Ausführbarkeit der Erfindung sei folglich nicht durch die Beispiele für irgendeinen Schwellenwert gezeigt worden. Soweit angeblich nur ein einziger Verfahrensschritt notwendig sei, nämlich die Bestimmung der PCT-Konzentration, werde dem Fachmann nicht deutlich, welche weiteren Schritte notwendig seien, um bei der

ermittelten PCT-Konzentration das Vorliegen der Komorbidität bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz zu diagnostizieren. Auch werde im Streitpatent nicht offenbart, warum mehr als eine Probe benötigt werde, um eine bakterielle Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz zu diagnostizieren. Darüber hinaus sei nicht klar, ob mit dem Begriff „KRYPTOR“ zum Anmeldetag tatsächlich der von der Beklagten vertriebene „Brahms KRYPTOR compact plus“ gemeint sei. Dies sei kein Ausdruck für ein bestimmtes Analysegerät, sondern ein Markenname.

Eine unzulässige Erweiterung liege insoweit vor, als der Bereich der Schwellenwerte zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml in den Patentansprüchen und der Beschreibung der ursprünglichen Anmeldung nicht unmittelbar und eindeutig offenbart sei, lediglich ein Schwellenwertbereich zwischen 0,03 ng/ml und 0,06 ng/ml werde genannt (vgl. NK3: Patentanspruch 3 i. V. m. S. 7, Z. 9-13; Fig. 3 und 4). Die bloße Erwähnung der Schwellenwert-Untergrenze von 0,25 ng/ml in den Figuren 3 und 4 offenbare noch nicht, dass dieser Schwellenwert zur Erfindung gehöre. Die Figuren 3 und 4 offenbarten zudem keinen Schwellenwertbereich, sondern Einzelwerte.

Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Streitpatents sei dem Fachmann im Lichte der Druckschrift NK8 in Kombination mit der Druckschrift NK9 nahegelegt und nicht erfinderisch. Gemäß der NK8 seien Patienten mit der Diagnose einer Infektion der unteren Atemwege und einer kongestiven Herzinsuffizienz mittels PCT-Test untersucht worden. Die NK9 gebe dem Fachmann einen Anlass, die Patientengruppe, bei denen eine Herzinsuffizienz bereits diagnostiziert worden sei, mittels PCT-Detektion zu untersuchen, da diese hiervon besonders profitierten. Gleiches gelte für den Gegenstand des Patentanspruchs 2, da eine Eingrenzung des Schwellenwertbereichs auf Werte zwischen 0,03 ng/ml und 0,1 ng/ml keine erfinderische Tätigkeit erfordere. Die zusätzlichen Merkmale der abhängigen Patentansprüche 3 bis 16 seien für den Fachmann naheliegende Modifikationen des beanspruchten Gegenstands. Zudem werde aus dem Streitpatent nicht deutlich, inwieweit diese Merkmale eine erfinderische Tätigkeit begründen könnten.

Da der Fachmann der NK9 entnommen habe, dass eine Herzinsuffizienz alleine nicht zu einem erhöhten PCT-Wert führe, hätte der Fachmann PCT als Marker zur Diagnose einer bakteriellen Pneumonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weiteres in Betracht gezogen. Daran ändere auch das Gutachten VP6 nichts, denn Herr Prof. S... erkläre nicht, warum er sich den von Christ-Crain et al. in der NK9 dargelegten Schlussfolgerungen hinsichtlich der nicht erhöhten PCT-Werte in Herzinsuffizienzpatienten nicht anschließe. Soweit die Erhöhung des PCT-Wertes gemäß Herrn Prof. S... die Folge einer Translokation von Darmbakterien aus der Darmflora in den Blutstrom bei diesen Patienten sei, sei nicht ersichtlich, wie das vom Streitpatent bereitgestellte Verfahren diese Problematik löse.

Auch wenn die NK8 auf die Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie abstelle, hätte dies den Fachmann nicht von der Anwendung dieses Verfahrens zur Diagnose bakterieller Pneumonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz abgehalten. Vielmehr habe die Tatsache, dass das in der NK8 bereitgestellte Verfahren für die Diagnose von bakterieller Pneumonie spezifisch sei, den Fachmann dazu veranlasst, das Verfahren auch bei Patienten mit (Verdacht auf) Herzinsuffizienz einzusetzen.

Auch im Lichte der NK12 und NK9 liege keine erfinderische Tätigkeit vor. Die Verwendung von PCT als Entzündungsmarker sei nicht nur für Sepsis, sondern auch für lokale bakterielle Entzündungen motiviert von der Verbesserung der Sensitivität der PCT-Assays (vgl. NK12). Die NK12 beschäftige sich entgegen der Auffassung der Beklagten mit der Weiterentwicklung der Sensitivität des PCT-Assays, sodass bei niedrigeren Schwellenwerten mit sensitiveren PCT-Assays auch lokale bakterielle Infektionen detektierbar seien. Auf der Suche nach passenden Krankheitsbildern stoße der Fachmann dann auch auf die NK9. Dass dabei eine Lungenentzündung eine lokale Entzündung darstelle, die im Zusammenhang mit dem Biomarker PCT stehe, sei dem Fachmann aus der NK9 bekannt gewesen. Er habe auch Anlass gehabt, für die Diagnose einer entsprechenden lokalen Infektion

die PCT-Konzentrationsschwellenwerte für den sensitiveren Assay neu einzustellen.

Die für den Hauptantrag vorgebrachten Argumente träfen auch auf die Gegenstände der Hilfsanträge 1 bis 4 zu, die – sofern sie überhaupt neu seien – ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Auch die Druckschriften NK14 und NK15 nähmen den Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Hauptantrag neuheitsschädlich vorweg, jedenfalls aber sei die erfinderische Tätigkeit ausgehend von einer der Druckschriften NK8 oder NK9 nicht gegeben, da die NK15 Schwellenwerte von 0,1 ng/ml offenbare und die NK14 bestätige, dass es in der Fachwelt keinerlei Bedenken gegeben habe, ein PCT-gesteuertes Verfahren bei der Diagnose von Pneumonie in Patienten mit Herzinsuffizienz einzusetzen. Die Wahl von niedrigeren Schwellenwerten im Bereich von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml entsprechend dem Hilfsantrag 3 stelle ausgehend von der NK8, NK9, NK14 oder NK15 ein Routineverfahren dar, das eine erfinderische Tätigkeit nicht begründen könne.

Die Klägerinnen beantragen sinngemäß,

das europäische Patent 2 084 545 B1 mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise die Klage abzuweisen, soweit das Streitpatent mit den Hilfsanträgen 1 bis 4, eingereicht mit Schriftsatz vom 12. Oktober 2018, verteidigt wird.

Die Beklagte verteidigt ihr Patent mit einem auf die erteilte Fassung gerichteten Hauptantrag und stellt hilfsweise Hilfsanträge 1 bis 4.

Der einzige unabhängige Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 ist identisch mit dem erteilten Patentanspruch 1 nach Hauptantrag, mit der Maßgabe, dass zwischen den Wörtern „[...] mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und“ und „0,25 ng/ml durchgeführt wird.“ die Wortfolge „nicht größer“ eingefügt wird. Gleiches erfolgt in Unteranspruch 2. Die übrigen Unteransprüche 3 bis 16 bleiben in ihrem Wortlaut unverändert.

Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 ist identisch mit dem erteilten Patentanspruch 1, mit der Maßgabe, dass der obere Grenzwert des Schwellenwertes mit „0,1 ng/ml“ angegeben wird (vgl. erteilter Unteranspruch 2). Dem Patentanspruch 1 schließen sich als Unteransprüche 2 bis 15 die erteilten Patentansprüche 3 bis 16 unter Anpassung der Rückbezüge an.

Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 3 ist identisch mit dem erteilten Patentanspruch 1, mit der Maßgabe, dass die Bestimmung des Procalcitonin „[...] mit einem Schwellenwert von 0,03 ng/mL bis 0,06 ng/mL durchgeführt wird“ (vgl. erteilter Unteranspruch 3). Dem Patentanspruch 1 schließen sich als Unteransprüche 2 bis 14 die erteilten Patentansprüche 4 bis 16 unter Anpassung der Rückbezüge an.

Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4 ist identisch mit dem erteilten Patentanspruch 1, mit der Maßgabe, dass das Wort „Diagnose“ ersetzt ist durch die Wortfolge „differentialdiagnostischen Früherkennung und Erkennung“. In Unteranspruch 2 wird die Wortfolge „zur in vitro Diagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz“ gestrichen. Dem Patentanspruch 1 schließen sich die erteilten Unteransprüche 3 bis 15 in unverändertem Wortlaut an.

Zum weiteren Wortlaut der Anspruchsfassungen gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 4 wird auf den Akteninhalt verwiesen.

Die Beklagte tritt den Ausführungen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen. Sie erachtet das Streitpatent für nicht unzulässig erweitert, ausführbar und patentfähig. Dies gelte jedenfalls für eine der Fassungen der Hilfsanträge 1, 2, 3 oder 4. Die Nichtigkeitsklage sei insoweit nicht begründet.

Zur Stützung ihres Vorbringens verweist die Beklagte auf folgende Dokumente:

- VP1 ZHU, Wen [et al.]: Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval and ROC Analysis with Practical SAS® Implementations. In: NESUG 2010, Health Care and Life Sciences. 2010, S. 1-9
- VP2 SCHUETZ, Philipp [et al.]: Procalcitonin: A new biomarker for the cardiologist. In: International Journal of Cardiology, Vol. 223, 2016, S. 390-397
- VP3 PONIKOWSKI, Piotr [et al.]: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: European Journal of Heart Failure, Vol. 18, 2016, S. 891-975
- VP4 KUMAR, Rajeev; INDRAYAN, Abhaya: Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Medical Researchers. In: Indian Pediatrics, Vol. 48, 2011, S. 277-287
- VP5 ZWEIG, Mark H.; CAMPBELL, Gregory: Receiver-Operating Characteristic (ROG) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. In: Clinical Chemistry, Vol. 39, 1993, No. 4, S. 561-577
- VP6 SCHÜTZ, Philipp: Gutachterliche Stellungnahme. Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz. Aarau, 4. Februar 2019. Curriculum vitae. Aarau, 13. Februar 2019, 2 Seiten. Major scientific achievement. 2 Seiten
- VP7 ANKER, Stefan: Stellungnahme zu PCT-Patent – Europäische Patentanmeldung, Anmeldenummer 07 817 601. Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin. Berlin, 11. Mai 2011. 6 Seiten

Soweit die Klägerinnen eine unzulässige Erweiterung behaupteten, führten die Figuren 3 und 4 der ursprünglichen Offenbarung weitere beispielhafte Schwellenwerte von 0,06 ng/ml und 0,1 ng/ml an, die im Bereich zwischen den vorgenannten Schwellenwerten von 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml lägen. Die Schwellenwerte für das erfindungsgemäße Verfahren in Abhängigkeit von der gewünschten Sensitivität und Spezifität könnten daher innerhalb eines geeigneten Bereichs frei gewählt werden. Dies sei dem Fachmann eine absolute Selbstverständlichkeit, denn wie die VP5 zeige, sei es das Wesen der ROC-Kurven, dass bei einer Erhöhung des Schwellenwertes die Sensitivität sinke während die Spezifität steige. Die Auffassung der Klägerinnen, die Figuren 3 und 4 zeigten nur einzelne Schwellenwerte, aber keine Bereiche, gehe daher ins Leere.

Zudem sei der auf S. 7, Z. 9-13 der ursprünglichen Anmeldung NK3 genannte Schwellenwert im Bereich von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml lediglich als „bevorzugte Ausführungsform“ genannt, was bestätige, dass auch andere Schwellenwerte genommen werden könnten. Gleiches gelte für die Schwellenwerte der Unteransprüche 2 und 3 nach erteilter Anspruchsfassung. Dies belegten auch die Gutachten VP6 von Prof. S... und VP7 von Prof. A... Auch sei nicht dargelegt worden, dass der PCT-Schwellenwert-Bereich bis 0,25 ng/ml für sich betrachtet dem erfindungsgemäßen Erfolg nicht förderlich sei und nur zusammen mit weiteren nicht aufgenommenen Merkmalen einen sinnvollen Beitrag zur Erfindung leisten könne.

Auch soweit die Klägerinnen die Ausführbarkeit der patentgemäßen Lehre verneinten, sei dies unzutreffend. Eine Unterscheidung von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz und bakterieller Pneumonie ohne assoziierter Herzinsuffizienz, soweit diese überhaupt angestrebt würde, könne der Fachmann ohne weiteres anhand der Lehre des Streitpatents treffen. Dem Arzt werde durch die Bestimmung des Markers PCT mit einem Schwellenwert in einem definierten Bereich ein wertvolles Mittel zur Diagnose zur Verfügung gestellt (vgl. VP2 und VP3). Darüber hinaus sei die Behauptung der Nichtigkeitsklägerinnen, dass eine Diagnose mit den vorgenannten Schwellenwerten von 0,03 ng/ml oder 0,25 ng/ml und der damit einhergehenden Spezifität und Sensitivität wenig sinnvoll sei, falsch

und nicht durch Fakten belegt. Es sei für den Arzt von Interesse, einen diagnostischen Test nicht nur mit dem Schwellenwert durchführen zu können, der das bestmögliche Gesamtergebnis liefere, sondern je nach Zielsetzung der Diagnose und den konkreten Umständen der zu untersuchenden Patienten auch einen Test mit besonders hoher Spezifität oder mit besonders hoher Sensitivität durchführen zu können (vgl. hierzu VP4). Selbst die Auswahl eines Schwellenwertes stehe einer Ausführbarkeit des streitpatentgemäßen Verfahrens nicht entgegen. Die von den Klägerinnen herangezogene NK5 sei diesbezüglich irrelevant. Zu dem weiteren Ausführbarkeitseinwand den Begriff „Kryptor“ betreffend sei festzustellen, dass es sich um einen fachbekannten Analyseautomaten handle. „Kryptor“ sei im Streitpatent aber lediglich beispielhaft genannt. Auch die Druckschrift NK8 verwende diesen Begriff.

Für die von den Klägerinnen behauptete fehlende erfinderische Tätigkeit könnten weder die Druckschrift NK8 noch die Druckschrift NK9 ein Naheliegen der geschützten Lehre begründen. Die in der NK8 präsentierten Daten seien vollkommen ungeeignet, irgendeine Aussage über die Diagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz anhand des PCT-Wertes zuzulassen. In der NK9 seien gerade dringend weitere Studien und mehr Arbeit angemahnt worden. Der NK9 selbst sei nichts anderes zu entnehmen als bereits in der NK8 selbst offenbart werde. Die NK9 offenbare keine anderen Messbereiche und daran geknüpfte Diagnosen. Auch die Einbeziehung der NK10, die lediglich den technischen Messbereich einer Procalcitonin-Bestimmung mittels eines „Kryptor“ PCT offenbare, ändere daran nichts. Die NK11 sei erst im Jahr 2016 veröffentlicht worden und bilde daher keinen Stand der Technik.

Es sei auch keineswegs trivial, geeignete diagnostische Schwellenwerte für ein neues Krankheitsbild zu ermitteln. Das Streitpatent löse hier die Aufgabe, ein Verfahren zur Differentialdiagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz bereitzustellen, das die sichere Feststellung ermögliche, ob eine bakterielle Pneumonie vorliege oder nicht, und zwar in Abgrenzung von einer gegebenenfalls vorliegenden und symptomatisch überlappenden Herzinsuffizienz.

Angesichts der in der NK9 dargelegten Bedenken, dass auch Herzinsuffizienz zu einem erhöhten PCT-Spiegel führen könne, hätte ein Fachmann am Prioritätstag des Streitpatents keineswegs davon ausgehen können, dass die Diagnose von bakterieller Pneumonie anhand von PCT in Patienten mit assoziierter Herzinsuffizienz überhaupt möglich sein würde. Selbst wenn der Fachmann diese Möglichkeit aber in Betracht gezogen hätte, hätte er immer noch nicht erwarten können, dass gerade das streitpatentgemäße Diagnoseverfahren mit den in den Patentansprüchen 1 bis 3 definierten (niedrigen) PCT-Schwellenwerten eine entsprechende Diagnose mit besonders hoher Genauigkeit erlauben würde. Dies hätte vielmehr ein umfangreiches Forschungsprogramm einschließlich einer spezifisch auf diese Fragestellung ausgerichteten klinischen Studie erfordert, dessen Ausgang völlig offen gewesen wäre. Die NK8 zielt hingegen auf die Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Atemwegsinfekten und befasst sich gerade nicht spezifisch mit der hier interessierenden Komorbidität einer bakteriellen Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz. Diese Ansicht werde auch durch das Gutachten VP6 von Prof. Schütz vollumfänglich gestützt.

Soweit der Fachmann überhaupt zur Diagnose einer bakteriellen Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz eine Lösung mit PCT als Indikator gewählt hätte, hätte er zahlreiche Lösungsansätze wählen können. Insbesondere hätte er ausgehend von der NK8 oder NK9, die Verwendung eines höheren Schwellenwertes wählen und diesen modifizieren können, nicht aber den aufwändigen Weg des Streitpatents. Insofern sah der Fachmann bereits keine Erfolgserwartung im Einsatz eines PCT-Markers, nämlich im Hinblick auf die hier maßgebliche Patientengruppe und die durch die Vorerkrankung bedingten erhöhten PCT-Werte, die von dieser Vorerkrankung stammten. Da der Fachmann bereits keinen sinnvollen Einsatz eines PCT-Markers erwartet habe, sei in der streitpatentgemäßen Verwendung des PCT-Markers die Leistung der Erfindung zu sehen.

Soweit die Klägerinnen behaupten, die Lehre der Patentansprüche 1 bis 16 sei aus der Druckschrift NK12 und der Druckschrift NK9 nahegelegt, treffe dies nicht zu. Die NK12 beziehe sich weder auf Patienten mit Herzinsuffizienz oder über-

haupt nur Herzerkrankungen, noch auf Patienten mit einer bakteriellen Pneumonie, zudem würden keine Schwellenwerte für irgendeine konkrete Diagnose vorgeschlagen. Da die NK12 als nächstliegender Stand der Technik völlig ungeeignet sei, komme auch keine Kombination mit NK9 in Betracht. Zu der angeblich mangelnden erfinderischen Tätigkeit der Patentansprüche 3 bis 16 liege kein substantiierter Vortrag vor. Im Übrigen seien diese Patentansprüche durch den angeführten Stand der Technik nicht nahegelegt.

Die Druckschriften NK14 und NK15 und der Vortrag dazu seien nach § 83 Abs. 4 PatG als verspätet zurückzuweisen. Im Übrigen könnten sie weder die Neuheit noch die erfinderische Tätigkeit in Frage stellen.

Die NK15 betreffe die diagnostische Werthaltigkeit von Laborwerten generell bei unteren Atemwegsinfekten. Sie beschäftige sich mithin nicht speziell mit bakterieller Pneumonie, schon gar nicht mit einem PCT-gesteuerten Verfahren zur Diagnose bakterieller Pneumonie, geschweige denn mit assoziierter Herzinsuffizienz. Wie die NK8 zeige, seien gerade Patienten mit bereits erkannter Herzinsuffizienz aus der Studie, auf die sich die NK15 beziehe, ausgeschlossen worden. Soweit sie doch einbezogen wurden, sei dies versehentlich erfolgt und betreffe daher nicht das vom Streitpatent gelöste Problem.

Zudem finde sich für den streitpatentgemäßen Bereich zwischen 0,1 ng/ml und 0,25 ng/ml keine Aussage, so dass insoweit die in NK8, S. 606, linke Sp. vorletzter Abs. und S. 601, linke Sp. letzter Abs. getroffene Aussage gelte, wonach bei dieser Patientengruppe eine Behandlung mit Antibiotika unterbleiben könne. Es reiche also nicht aus, dass eine Druckschrift zufällig Schwellenwerte von 0,1 ng/ml nenne. Vielmehr müssten auch die diagnostischen Schlussfolgerungen für die betroffene Patientengruppe getroffen werden. Denn erst das Streitpatent habe erkannt, dass bei Patienten mit assoziierter Herzinsuffizienz ein niedriger Schwellenwert bereits eine bakterielle Pneumonie indizieren könne. Da diese Erkenntnis in der NK15 fehle, sei es auch irrelevant, wenn die NK15 unter anderem für die

PCT-Schwellenwerte 0,1 ng/ml und 0,25 ng/ml Spezifitäts- und Sensitivitätswerte bestimme. Die NK15 lehre vielmehr von der streitgegenständlichen Lehre weg.

Gleiches gelte für die NK14. Zwar beschäftige sich die NK14 mit bakterieller Pneumonie (und nicht allgemein mit unteren Atemwegsinfektionen). Allerdings betreffe auch sie nicht die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie, sondern lediglich die Steuerung einer Antibiotika-Therapie bei bereits diagnostizierter Pneumonie. Daher sei auch ausgehend von der NK14 nicht bekannt gewesen, dass für Patienten mit assoziierter Herzinsuffizienz andere Schwellenwerte relevant seien als für Patienten ohne diese Erkrankung.

Insoweit die NK14 auf S. 91, linke Sp., Abs. 2 eine Herzinsuffizienz erwähne, lehre sie vielmehr, dass bei niedrigen PCT-Werten (unter 0,25 ng/ml), vor der Gabe von Antibiotika ein „watchful waiting“, also ein beobachtendes Abwarten, erforderlich sei bzw., falls bereits mit einer Antibiotikagabe begonnen worden sei, deren Abbruch in Erwägung zu ziehen sei und stattdessen nach anderen klinischen Ursachen für die Symptome des Patienten wie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zu suchen sei.

Der Senat hat den Parteien einen qualifizierten Hinweis vom 26. April 2018 nach § 83 Abs. 1 PatG zugeleitet, auf dessen Inhalt Bezug genommen wird.

Im Übrigen wird auf die zwischen den Parteien gewechselten Schriftsätze samt allen Anlagen sowie auf das Protokoll der mündlichen Verhandlung vom 1. Oktober 2019 samt Anlagen verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage ist begründet, da sich der Angriff gegen das Streitpatent sowohl hinsichtlich des geltend gemachten Nichtigkeitsgrundes fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ und

Art. 52 i. V. m. Art. 56 EPÜ) als auch einer unzulässigen Änderung des Inhalts der Anmeldung (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 3 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. c EPÜ und Art. 123 Abs. 2 EPÜ) in Bezug auf die mit Hauptantrag verteidigte Lehre als begründet erweist und auch die mit den Hilfsanträgen 1 bis 4 verteidigte Lehre nur mit Hilfsantrag 3 eine zulässige Beschränkung erfährt, die sich aber als nicht patentfähig erweist.

I.

1. Nach der Einleitung der Beschreibung des Streitpatents betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur in-vitro Diagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz, wobei eine Bestimmung des Markers Procalcitonin oder eine Teilsequenz davon an einem zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird, insbesondere zur Risikostratifizierung von Patienten (NK1: [0008]).

In der Beschreibung wird festgestellt, dass Herzinsuffizienz ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von Pneumonien ist und deshalb beide Krankheiten miteinander assoziiert sein können, und ein Teil der Patienten, der sich in der Notaufnahme vorstellt, sowohl an einer Pneumonie als auch an einer Herzinsuffizienz leidet. Um mit einer geeigneten Therapie zu beginnen, bedürfe es einer frühen Diagnose und Differenzierung der zugrunde liegenden Erkrankung/Erkrankungen bereits in der Notaufnahme (NK1: [0002]).

Im Stand der Technik sei zwar die Procalcitonin (PCT)-Bestimmung zwecks Untersuchung zur Abgrenzung einer bakteriellen Sepsis (Schwellenwert > 0,5 ng/ml) von anderen Krankheitsursachen und ebenfalls in Zusammenhang mit Pneumonien beschrieben und es lägen auch Untersuchungen vor, bei denen gezeigt worden sei, dass mit Hilfe von PCT bei Patienten mit Verdacht auf Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonien) bei einer Schwellenwertkonzentration von > 0,1 ng/ml bzw. > 0,25 ng/ml klinisch relevante Infektionen (darunter ebenfalls bakterielle Pneumonien), die einer Antibiotikatherapie bedürfen, detek-

tiert werden. Nicht bekannt sei jedoch ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz (NK1: [0004], [0005]).

2. Daher sei es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz bereitzustellen (NK1: [0006]).

3. Die Aufgabe soll erfindungsgemäß nach der technischen Lehre (Merkmalsgliederung hinzugefügt) des Patentanspruchs 1 der erteilten Fassung (Hauptantrag) gelöst werden durch ein

- 1 Verfahren zur in-vitro Diagnose von bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz,
- 2 durch Bestimmung des Markers Procalcitonin oder eine Teilsequenz davon
 - 2.1 an Proben eines zu untersuchenden Patienten,
 - 2.2 in einem Bereich von 0,01 ng/ml bis 1 ng/ml
 - 2.3 mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml.

4. Durch die Hilfsanträge 1 bis 4 ergeben sich gegenüber dem Patentanspruch 1 nach Hauptantrag weitere Änderungen bzw. Ergänzungen, welche im Folgenden kursiv gesetzt sind. Mit den hochgestellten Ziffern wird angegeben, ab welchem Hilfsantrag das Merkmal in die Fassung eines Patentanspruchs aufgenommen ist.

4.1 Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 entspricht dem Hauptantrag. Das Merkmal **2.3** wird wie folgt abgeändert.

- 2.3' mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und *nicht größer* 0,25 ng/ml.

4.2 Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 entspricht dem Hauptantrag mit der Maßgabe, dass Merkmal **2.3** durch Merkmal **2.3.1²** (erteilter Unteranspruch 2) ersetzt wird.

2.3.1² mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,1 ng/ml.

4.3 Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 3 entspricht dem Hauptantrag mit der Maßgabe, dass Merkmal **2.3** durch Merkmal **2.3.2³** (erteilter Unteranspruch 3) ersetzt wird.

2.3.2³ mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,06 ng/ml.

4.4 Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4 entspricht dem Hauptantrag mit der Maßgabe, dass Merkmal **1.1⁴** (aus dem erteilten Unteranspruch 16) hinzukommt.

1.1⁴ zur differentialdiagnostischen Früherkennung und Erkennung,

5. Als den zur Lösung der Aufgabe berufenen Fachmann sieht der Senat einen Diplom-Chemiker der Fachrichtung Biochemie oder einen Diplom-Biochemiker oder einen Molekularbiologen an, die jeweils langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Immunologie besitzen und mit der Entwicklung von diagnostischen Verfahren basierend auf der Bestimmung von Blutproteinen befasst und vertraut sind oder auch in einem Team zusammenarbeiten.

II.

1. Die stets gebotene Auslegung eines Patentanspruchs und seiner einzelnen Merkmale hat sich am technischen Sinngehalt der Merkmale des Patentanspruchs im Einzelnen und in ihrer Gesamtheit zu orientieren (st. Rspr., BGH GRUR 2011, 129 – Fentanyl-TTS; GRUR 2002, 515, 517 – Schneidmesser I,

m. w. N.), wobei zur Auslegung die Patentschrift heranzuziehen ist und diese im Hinblick auf die gebrauchten Begriffe auch ihr eigenes Lexikon darstellen kann (BGH GRUR 1999, 909 – Spansschraube; Mitt. 2000, 105 – Extrusionskopf).

2. Insoweit sieht sich der Senat zur Erläuterung der Lehre des Streitpatents und zur Erläuterung von Merkmalen der Patentansprüche zu den folgenden Anmerkungen veranlasst.

2.1 Lehre des Streitpatents

Das streitpatentgemäße Verfahren dient, entsprechend der im Streitpatent genannten und auch objektiven Aufgabe ausgehend von dem im Stand der Technik schon vorbekannten Einsatz von Procalcitonin (PCT) zur Diagnose bzw. Abgrenzung bakterieller Sepsis oder Pneumonien von anderen Erkrankungen, der Diagnose von bakteriell verursachter Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz bei Erkennung oder Vermuten des gleichzeitigen Auftretens beider Erkrankungen, basierend auf der Bestimmung von PCT als Markerprotein und der Bewertung der Messwerte anhand eines für die betreffende Diagnose relevanten Konzentrationsbereichs (Messbereichs), gemäß Patentanspruch 5 in Kombination mit der Bestimmung mindestens einer weiteren Markersubstanz (NK1: Sp. 1, Z. 29-51 i. V. m. Sp. 3, Z. 27-34).

Wesentlich ist, dass erfindungsgemäß der PCT-Test an Patienten mit „assoziierter Herzinsuffizienz“ durchgeführt wird, d.h. an Patienten, welche aufgrund sonstiger diagnostischer Maßen bekanntermaßen oder vermuteter Weise einer unter Herzinsuffizienz leidenden Patientengruppe zugeordnet werden und für welche das erfindungsgemäße Verfahren ein diagnostisches Mittel bereitstellt, bakteriell verursachte Erkrankungen wie die Pneumonie zu diagnostizieren. Eine Diagnose der Herzinsuffizienz ist anderweitig vorzunehmen, gegebenenfalls anhand einer in-vitro diagnostischen Kombination mit anderen üblichen und damit dem Fachmann geläufigen biochemischen Markern (vgl. NK1: Patentansprüche 5 bis 10).

Eine Differentialdiagnose im Sinne einer Unterscheidung zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlicher bakterieller Pneumonie einerseits und Patienten mit alleiniger Herzinsuffizienz andererseits ist anhand des erfindungsgemäßen PCT-Tests nicht möglich, weder im Bereich der anspruchsgemäßen Merkmale **2.2** und **2.3** noch in anderen Messbereichen, was die Patentinhaberin auch nicht geltend gemacht hat.

Die Erkenntnis und Lehre der Erfindung beschränkt sich deshalb darauf, dass sich aufgrund des erfindungsgemäßen PCT-Tests die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie auch bei Patienten mit anderweitig diagnostizierter Herzinsuffizienz treffen lässt bzw. das Verfahren einer solchen Diagnose dienen kann.

Die für das streitpatentgemäße diagnostische Verfahren relevanten Konzentrationsbereiche ergeben sich aus der Statistik von PCT-Bestimmungen von verschiedenen Patientenkollektiven, die mit Atemnot in die Notaufnahme eingeliefert wurden, gegenüber gesunden Kontrollindividuen (vgl. NK1: Sp. 6, Z. 55 bis Sp. 8, Z. 30 i. V. m. Fig. 1 bis 6). Daraus resultieren für das untersuchte Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz (CHF) ohne Pneumonie PCT-Werte im Bereich von etwa 0,01 ng/ml bis etwa 1 ng/ml, für das Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz plus Pneumonie PCT-Werte im Bereich von etwa 0,05 ng/ml bis 100 ng/ml (vgl. NK1: Fig. 2), was sich insoweit in dem mit Merkmal **2.3** angegebenen Messbereich niederschlägt.

Anhand von – später noch zu erläuternden – ROC- und AUC-Berechnungen und entsprechenden Darstellungen (vgl. NK1: [0008] i. V. m. Beispielen und Figuren) ist der signifikante Bereich 0,01 ng/ml bis 1,0 ng/ml bestimmtes PCT mit einem Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml PCT.

Sämtliche stofflichen und verfahrenstechnischen Ausgestaltungen des dem Streitpatent zugrunde liegenden immunologischen Tests einschließlich der erforderlichen Empfindlichkeit zählen unbestritten bereits zum Stand der Technik und waren dem Fachmann bekannt (vgl. hierzu z. B. auch BPatG, Urteil vom

26. Juli 2016, 3 Ni 9/15 (EP), S. 18, Abschnitt II.2, Abs. 2 und dort zitierte DE 42 27 454 C1 sowie F. M. Brunkhorst [et al.], Chirurgische Gastroenterologie, Vol. 11, 1995, S. 42-46; M. Assicot [et al.], The Lancet Vol. 341, 1993 S. 515-518 sowie die im Streitpatent NK1 in Abs. [0028] zitierte NK12) und können deshalb die Patentfähigkeit nicht begründen oder stützen.

2.2 Begriffsdefinitionen und Erläuterung von Merkmalen

2.2.1 Die Lehre des Streitpatents und das Verständnis der in der Patentschrift enthaltenen Begriffsdefinitionen zu „bakterielle Pneumonie“ (NK1: [0009]), „Herzinsuffizienz“ (NK1: [0015]), „Pneumonie“ (NK1: [0016]) und „Procalcitonin“ (NK1: [0018]) gehen über das fachübliche Verständnis nicht hinaus und bewegen sich auf der Grundlage üblicher Definitionen (NK1: Sp. 4, Z. 33 bis Sp. 5, Z. 5).

2.2.2 Ausweislich der Beschreibung des Streitpatents basiert die Diagnose der Herzinsuffizienz nicht auf dem PCT-Wert, sondern auf dem bereits lange angewandten sogenannten Framingham-Score (NK1: Sp. 6, Z. 35-42).

Auch die Diagnose der Pneumonie selbst basiert nicht, jedenfalls nicht ausschließlich auf dem PCT-Wert, sondern stützt sich auf Röntgenuntersuchungen in Kombination mit zwei respiratorischen Symptomen Husten, Dyspnoe oder purtider Auswurf (NK1: Sp. 6, Z. 43-47), wobei schon bei Feststellen einer Atemnot bzw. pulmonarer Beschwerden des Patienten anhand erhöhter PCT-Werte das Vorliegen einer bakteriellen Pneumonie vermutet werden kann – mit der zusätzlichen Option der Durchführung eines Bakterienscreenings.

Es versteht sich ohnehin von selbst, dass allein aufgrund des in-vitro bestimmten PCT-Werts im Bereich zwischen 0,01 ng/ml bis 1,0 ng/ml mit einem PCT-Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml weder das Vorliegen einer bakteriell verursachten Pneumonie allein noch in Kombination mit (assoziiertes) Herzinsuffizienz (vgl. Merkmal 1) diagnostiziert werden kann.

Vielmehr bedarf es zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen, die – wie vorstehend zitiert – in der Beschreibung des Streitpatents offenbart und insoweit auch vom offen formulierten Verfahrensanspruch 1 des Streitpatents mit umfasst sind. Dass das diagnostische Verfahren gemäß Patentanspruch 1 als offen formuliert und dadurch gegebenenfalls durch zusätzliche diagnostische Maßnahmen ausgestaltet zu verstehen ist, ergibt sich nicht zuletzt auch aus den Unteransprüchen 5 bis 9 sowie 14 bis 16.

Insofern sagt Patentanspruch 1 mit den Merkmalen **2** bis **2.3** nichts anderes aus, als dass anhand von in-vitro Tests an Blutproben von Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz die Konzentration von PCT oder eines Proteins oder Peptids mit einem seiner Teilsequenzen im (Mess-)Bereich von 0,01 ng/ml bis 1 ng/ml gemessen wird (Merkmal **2.2**), wobei ein Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,25 ng/ml Berücksichtigung findet (Merkmal **2.3**), und daraus auf eine bakterielle Infektion geschlossen wird. Der (Mess-)Bereich von 0,01 ng/ml bis 1 ng/ml nach Merkmal **2.2** steht insoweit nicht in Wechselwirkung mit dem Merkmal **2.3**, was so auch von der Beklagten zuletzt in der mündlichen Verhandlung vertreten worden ist. Der Bestimmungs- oder Messbereich gemäß Merkmal **2.2** trägt danach nicht zur Diagnose bei, sondern ist lediglich aus praktischen Gründen hinsichtlich der Messempfindlichkeit angegeben und soll andererseits das Diagnoseverfahren auf die Fälle begrenzen, bei denen (nach streitpatentgemäßer Auffassung) eine Diagnose besonders schwierig ist.

2.2.3 Soweit die Klägerinnen den Begriff „Proben“ in Merkmal **2.1** ausschließlich im Plural verstehen, teilt der Senat diese Auffassung nicht. Der angesprochene Fachmann versteht den Begriff „Proben“ als Gattungsbegriff und damit die mit Unteranspruch 11 ausgedrückte Lehre, nämlich „eine oder mehr als eine Probe“, was jedoch keine gegenständliche oder verfahrensbezogene Einschränkung bewirkt.

2.2.4 Auch der im Streitpatent angesprochene Begriff der ROC-Kurven-Analyse (vgl. hierzu auch VP1), die im Bereich der Medizin bei der Beurteilung von La-

boruntersuchungen eine fundamentale Bedeutung hat (vgl. hierzu auch VP4, VP5), ist zu erläutern, insbesondere im Hinblick auf die insoweit maßgebliche Bedeutung der im Streitpatent in den Figuren gezeigten Schwellenwerte und des insoweit von den Klägerinnen geführten Angriffs anspruchsgemäßer, aber ursprünglich nicht offenbarter Schwellenwertbereiche.

Die Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (ROC-Kurve) stellt in einer X-Y-Graphik visuell die „Sensitivität“ (= Richtig-Positiv-Rate) auf der Y-Achse dem Wert „100-Spezifität“ (= Falsch-Positiv-Rate; „Spezifität“ = Richtig-Negativ-Rate) auf der X-Achse gegenüber. Das bedeutet richtig verstanden, dass – unter Beachtung eines maßgeblichen Schwellenwerts – mit der sogenannten Richtig-Positiv-Rate der „Sensitivität“ der prozentuale Anteil aller Kranken angegeben wird, der aufgrund der Bestimmung des Messwertes zutreffender Weise als krank (positiv) erkannt wird, das heißt den objektiv tatsächlich kranken Patienten entsprechen. Hingegen wird mit der sogenannten „Spezifität“ eine Richtig-Negativ-Rate angegeben, das heißt der prozentuale Anteil aller Kranken, der aufgrund der Bestimmung des Messwertes zutreffender Weise als nicht krank (negativ) erkannt wird, was man statt als „Richtig-Negativ-Rate“ („Spezifität“) auch als „Falsch-Positiv-Rate“ („100-Spezifität“) ausdrücken kann.

Die ROC-Kurve basiert hierbei auf der Auswertung einer (möglichst großen) Vielzahl von „Schwellenwerten“ („Cut-off“), für einen diagnostischen Test, für den die Wertepaare von Spezifität und Sensitivität innerhalb eines Messbereichs aufgetragen bzw. in eine Tabelle eingetragen werden, wie dies auch im Streitpatent zu den Figuren 1 und 3 bis 6 neben den jeweilig dargestellten ROC-Kurven für wenige Schwellenwerte wiedergegeben ist.

Der „Schwellenwert“ („Cut-off“) bezeichnet hierbei den Normbereich, d.h. unterhalb dieses Wertes wird ein Messwert als negatives Testergebnis gesehen. Der Wert legt also fest, ab wann ein Testergebnis positiv oder negativ zu bewerten ist.

Insoweit stellt die Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse eine graphische Methode dar, um bei einem diagnostischen Test den optimalen Schwellenwert einer Testmethode zu finden (vgl. VP1), da ein idealer Test zur Diagnose einer Erkrankung nicht nur eine möglichst präzise Aussage dazu treffen können soll, dass tatsächlich erkrankte Person auch mittels des Tests richtigerweise als krank erfasst werden, sondern dass zugleich auch tatsächlich nicht kranke Personen nicht fälschlicher Weise als krank (oder anders formuliert richtiger Weise als gesund) diagnostiziert werden, damit letzteren Personen z. B. zur Bekämpfung einer nach dem Testergebnis vermeintlichen, aber tatsächlich nicht bestehenden Pneumonie nicht überflüssiger Weise Antibiotika verabreicht werden.

Für die Erstellung einer ROC-Kurve wird für ein Kollektiv an Patienten (hier Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Infektion mit und ohne einer Herzinsuffizienz als Vorerkrankung) ein diagnostischer Parameter gemessen (hier der PCT-Wert). Aus anderweitigen klinischen Untersuchungen sind dann die „wahren“ Diagnosen der einzelnen Patienten bekannt, das heißt die Erkenntnis, ob die Erkrankung vorliegt, wurde anhand anderer Symptome und Messungen bestimmt (vgl. NK1: [0030], [0029]). Von allen diesen Patienten wird zusätzlich der zu optimierende (neue) diagnostische Parameter gemessen (hier: PCT-Wert; vgl. NK1: [0031]). Damit ist also für jeden einzelnen Patienten eines Patientenkollektivs bekannt, ob er erkrankt ist und welchen Messwert des (neuen) diagnostischen Parameters er aufweist.

Um nun für einen (neuartigen) diagnostischen Test einen geeigneten Schwellenwert (Cut-off, Cut-point) zu ermitteln, wird ein (willkürlicher) Schwellenwert innerhalb des Messbereichs gewählt und die Patienten werden entsprechend dieses Schwellenwertes eingeordnet. Nämlich in diejenigen, die bei dem gewählten Schwellenwert richtig positiv getestet worden wären und in diejenigen, die richtig negativ getestet worden wären. Beide Werte werden jeweils zur Gesamtzahl der (bei dem gegebenen Schwellenwert) positiv getesteten bzw. negativ getesteten Patienten ins Verhältnis gesetzt. Hieraus erhält man Werte zwischen 0 und 1 bzw. bei Angabe in % zwischen 0 und 100 %, die als Sensitivität (richtig positiv) und

Selektivität (richtig negativ) bezeichnet werden. Diese Einordnung erfolgt dann bei allen möglichen Schwellenwerten innerhalb des Messbereichs, wie dies beispielsweise in Figur 1 des Streitpatents gezeigt ist. Die zugehörige Tabelle listet exemplarisch die Daten für aus einer Vielzahl von Schwellenwerten ausgewählte Schwellenwerte von 0,03 ng/ml bis 0,5 ng/ml auf, wie nachfolgend dargestellt.

Cut-off	Sensitivität	Spezifität
>0,03	90,2	53,8
>0,037	85,4	61,5
>0,06	68,3	72,6
>0,1	53,7	82,2
>0,25	43,9	92,3
>0,5	26,8	14,4

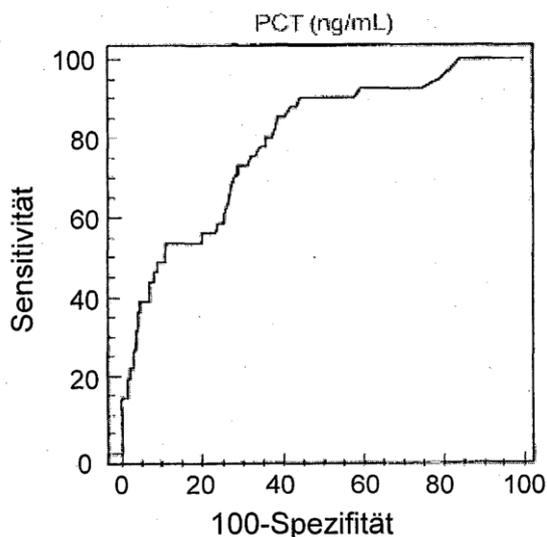
Man erhält so für jeden Schwellenwert ein Wertepaar aus Sensitivität und Spezifität.

Anschließend werden diese Wertepaare in einer Kurve, der sogenannten ROC-Kurve gegeneinander aufgetragen, wobei die Spezifität als „1 – Spezifität“ bzw. „100 – Spezifität“ aufgetragen wird (vgl. z. B. NK1: Fig. 1), was den falsch positiven Messungen entspricht. So erhält man beispielsweise für den Schwellenwert > 0,03 ng/ml die Aussage, dass bei 90,2 % der tatsächlich erkrankten Patienten die zutreffende Einordnung erfolgt ist (Sensitivität) und zugleich bei 53,8 % der tatsächlich nicht erkrankten Patienten auch eine entsprechend zutreffende Einordnung der Nichterkrankung erfolgt ist.

Deshalb dürfte der Wert 14,4 zur Spezifität in der letzten Zeile der Tabelle bei einem Cut-off von > 0,5 ng/ml sich richtigerweise auf die in der Kurvendarstellung maßgebliche Differenzbetrachtung „100 – Spezifität“ beziehen und wäre richtigerweise mit dem Tabellenwert von 95,6 anzugeben.

Nachfolgend ist das dazugehörige Diagramm aus Figur 1 des Streitpatents zur Diagnose von Pneumonie bei Patienten mit Atemnot gezeigt.

AUC: 0,792



Im Idealfall beträgt sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität 100 %. In dem abgebildeten Diagramm aus Figur 1 läge dieser Punkt dann bei den Koordinaten (100 – Spezifität =) 0 auf der X-Achse und 100 auf der Y-Achse (VP 1: S. 3, Fig. 1, „Ideal coordinate (0, 1)“). Jede Abweichung von einer Geraden zwischen den Koordinaten (0, 0) und (100, 100 bzw. 1, 1), das heißt einer von links unten nach rechts oben verlaufenden Diagonalen, zeigt an, dass der Test nicht auf einem zufälligen Ergebnis beruht (vgl. VP1: S. 3, Fig. 1, „Random classification“), die gewählte Messmethode grundsätzlich als diagnostischer Test geeignet ist. Je näher aber die Werte an dieser Diagonalen liegen, umso weniger genau ist der diagnostische Test.

Die Genauigkeit wird dabei durch die Fläche unter der Kurve angegeben, den sogenannten AUC- (Area Under Curve) Wert (VP1: Abs. S. 3 auf 4; S. 4, Table 2 auch zur Einordnung dieser Werte), der bei dem Diagramm der Figur 1 des Streitpatents 0,792 beträgt, während ein Wert von 0,5 ein oben angesprochenes zufälliges Ergebnis repräsentieren würde. Das nachfolgend gezeigte Diagramm stammt aus der Druckschrift VP1 und zeigt eine derartige Kurve in einer Idealdarstellung (VP1: S. 3, Fig. 3).

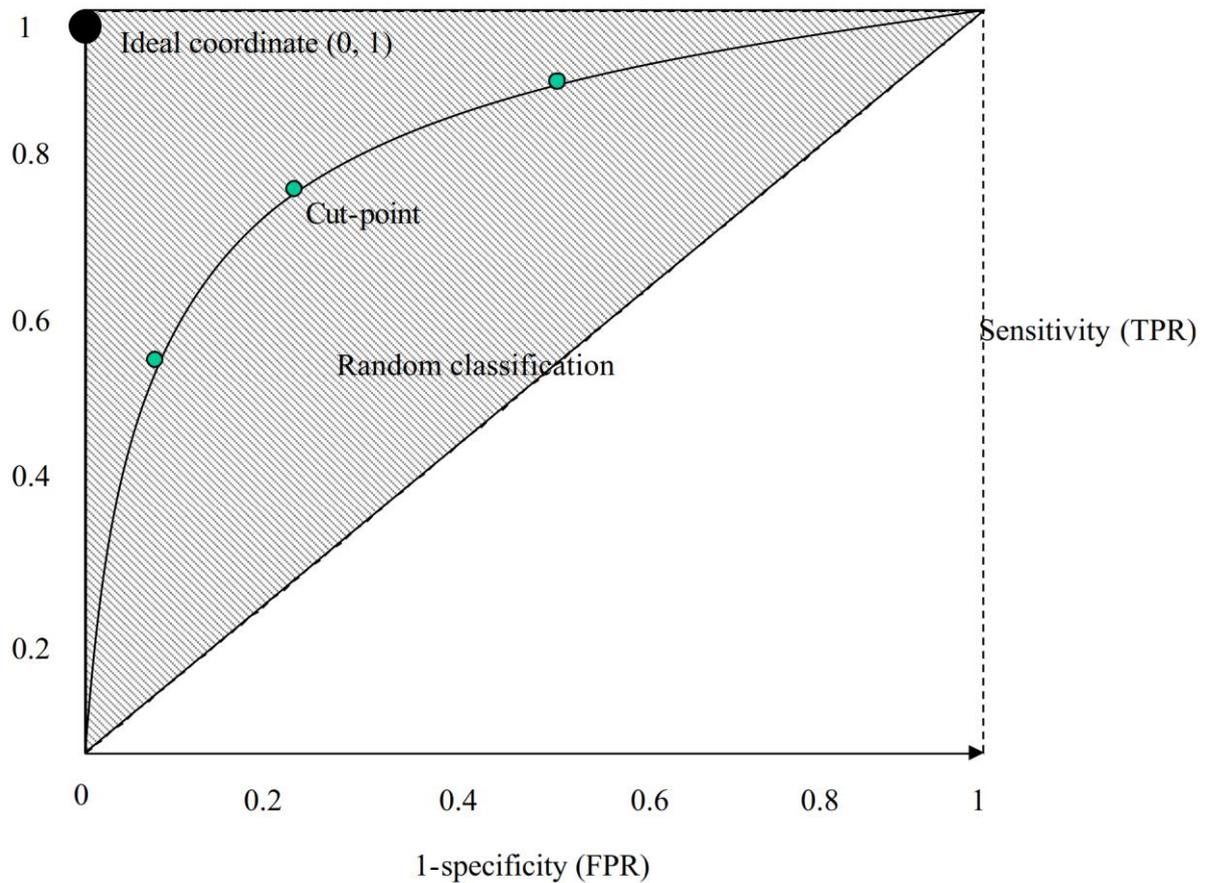
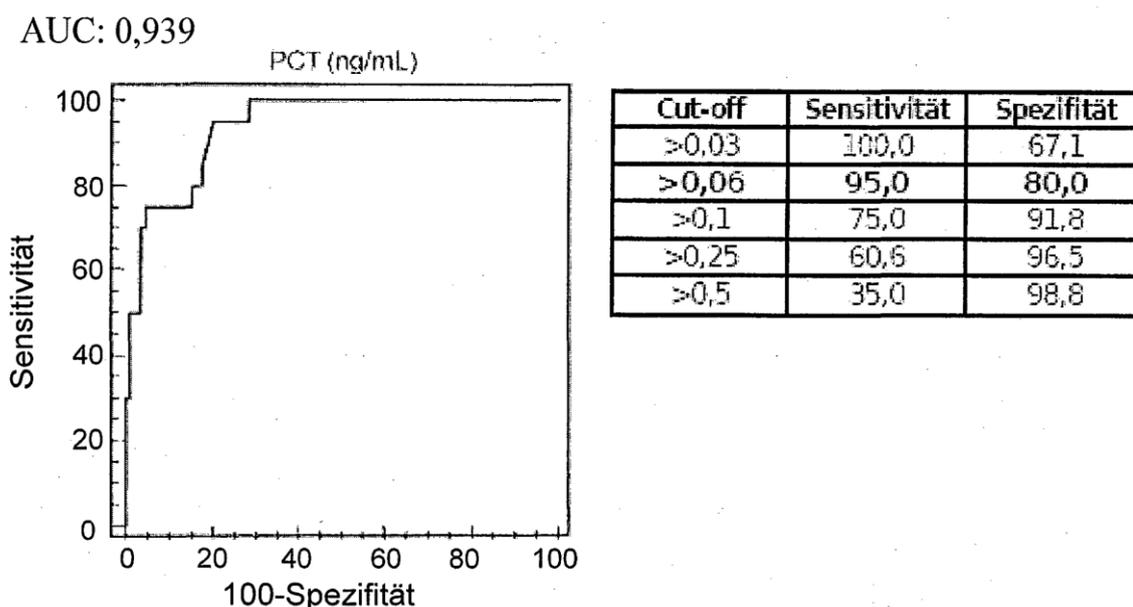


Figure 1: ROC Space: shadow area represents better diagnostic classification

Das theoretische Optimum im Sinne eines Kompromisses aus Treffer- und Fehler-rate wird dann durch eine Asymptote an die Kurve bzw. durch das Konfidenzintervall bestimmt (vgl. VP1: S. 2, letzter Abs.), im streitpatentgemäßen Fall gleicher Skalierung von Ordinate und Abszisse entspricht dies einer unter 45° ansteigenden Tangente an der ROC-Kurve. Der diesem Punkt entsprechende Schwellenwert stellt dann den optimalen Schwellenwert mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit dar (vgl. VP1: S. 3, Fig. 1, „Cut-point“), was in den Tabellen zu den Figuren des Streitpatents fett gedruckt ist.

Die ROC-Kurve dient also auch dazu, den bestmöglichen Wert eines Parameters (z. B. die Schwellenwert-Konzentration (cut-off)) zu finden. Dieser liegt in einer bevorzugten Ausführungsform gemäß der ursprünglichen Anmeldung NK3 zwischen 0,03 ng/ml und 0,06 ng/ml (NK3: S. 7, Z. 9-13). Dies wird durch alle streit-

patentgemäßen ROC-Kurven bestätigt, bei denen die größte diagnostische Genauigkeit in den Tabellen hervorgehoben ist und immer unterhalb von 0,06 ng/ml bzw. im Bereich von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml liegt (NK3: Fig. 1 i. V. m. S. 17, Z. 4-7; Fig. 3 i. V. m. S. 17, Z. 22 bis S. 18, Z. 1; Fig. 4 i. V. m. S. 18, Z. 12-15; Fig. 5 i. V. m. S. 18, Z. 23 bis S. 19, Z. 2), so beispielsweise in Figur 4 des Streitpatents für die Diagnose von Pneumonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz.



Figur 4

III.

Der auf Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 3 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. c EPÜ und Art. 123 Abs. 2 EPÜ (unzulässige Erweiterung) und Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 Int-PatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ und Art. 52 i. V. m. Art. 56 EPÜ (fehlende erfinderische Tätigkeit) gestützte Nichtigkeitsangriff hat Erfolg, da sich das Verfahren gemäß jeweiligem Patentanspruch 1 nach Hauptantrag als unzulässig erweist, die Fassung der Hilfsanträge 1, 2 und 4 sich insoweit bereits als unzulässig und das Verfahren gemäß Patentanspruch 1 der zulässigen Fassung nach Hilfsantrag 3 sich als gegenüber dem im Verfahren befindlichen Stand der Technik nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend erweist.

1. Der auf fehlende Ausführbarkeit nach Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. c EPÜ gerichtete Nichtigkeitsangriff erweist sich als unbegründet. Denn der Senat erachtet unter Berücksichtigung der vorerläuterten Auslegung die im Streitpatent durch die Patentansprüche geschützte Lehre als ausführbar.

1.1 Ausführbar ist eine technische Lehre nach ständiger Rechtsprechung bereits dann, wenn der Fachmann mit Hilfe seines Fachwissens in der Lage ist, den in den Sachansprüchen beschriebenen Gegenstand herzustellen und diejenigen Verfahrensschritte auszuführen, die in den Verfahrensansprüchen bezeichnet sind, wobei die Ausführbarkeit der in einem Patentanspruch umschriebenen technischen Lehre auch nicht mit der Erreichung derjenigen Vorteile gleichgesetzt werden darf, die dieser Lehre in der Beschreibung zugeschrieben werden (BGH GRUR 2015, 472 – Stabilisierung der Wasserqualität, m. w. N.). Eine für die Ausführbarkeit hinreichende Offenbarung ist gegeben, wenn der Fachmann ohne erfinderisches Zutun und ohne unzumutbare Schwierigkeiten in der Lage ist, die Lehre des Patentanspruchs aufgrund der Gesamtoffenbarung der Patentschrift in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen am Prioritätstag praktisch so zu verwirklichen, dass der angestrebte Erfolg erreicht wird (BGH GRUR 2013, 1121 – Halbleiterdotierung; GRUR 2010, 901 – polymerisierbare Zementmischung).

1.2 Soweit die Klägerinnen darauf abstellen, die erfindungsgemäße Lehre sei nicht ausführbar, weil diese nicht deutlich mache, welche weiteren Schritte notwendig seien, um bei der ermittelten PCT-Konzentration das Vorliegen der Komorbidität bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, und geltend machen, die genannten Schwellenwerte seien nicht für eine Diagnose geeignet und Patentanspruch 1 nicht in seiner gesamten Breite ausführbar, teilt der Senat diese Ansicht bereits im Ansatz nicht. Denn die damit angesprochene Frage der Geeignetheit, d.h. der Brauchbarkeit einer technischen Lehre ist von derjenigen der Ausführbarkeit, also der Möglichkeit, diese durch den Fachmann nacharbeiten zu können, zu unterscheiden. Das gilt auch für die Frage, was eine erfindungsgemäße Diagnose leistet oder ob sie sinnvoll ist.

Die geltend gemachte fehlende Ausführbarkeit resultiert auf einer Fehlinterpretation der Lehre des Streitpatents bzw. des geschützten Diagnoseverfahrens, welche gerade nicht die Unterscheidung zwischen bakterieller Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz und bakterieller Pneumonie ohne assoziierter Herzinsuffizienz zum Gegenstand hat und nach Patentanspruch 1 nichts anderes lehrt – wie bereits erläutert – als einen PCT-Test an Patienten mit vermuteter Pneumonie und assoziierter Herzinsuffizienz durchzuführen, der als technischer in-vitro diagnostischer Verfahrensschritt ohne weiteres ausführbar ist, und des Weiteren, dass im Bereich einer PCT-Konzentration von 0,01 ng/ml bis 1,0 ng/ml (Merkmal **2.2**) in Proben von Patienten – mit einer anderweitig diagnostizierten bzw. vermuteten Herzinsuffizienz – die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie unter Berücksichtigung eines bestimmten Schwellenwerts bzw. Schwellenwertbereichs vorzunehmen ist. Eine Diagnose der Herzinsuffizienz ist anderweitig vorzunehmen, gegebenenfalls anhand einer diagnostischen Kombination mit anderen üblichen und damit dem Fachmann geläufigen biochemischen Markern (vgl. NK1: Patentansprüche 5 bis 10).

Selbst wenn man die Ausführungen in der Beschreibung des Streitpatents so verstünde, käme es hierauf nicht an, denn die Rechtsfrage der Ausführbarkeit der in einem Patentanspruch umschriebenen technischen Lehre darf nicht mit der Erreichbarkeit derjenigen Vorteile gleichgesetzt werden, die der Erfindung möglicherweise in der Beschreibung zugeschrieben werden. Ausführbar ist die Lehre vielmehr grundsätzlich bereits dann, wenn der Fachmann mit Hilfe seines Fachwissens in der Lage ist, den in den Sachansprüchen beschriebenen Gegenstand herzustellen und diejenigen Verfahrensschritte auszuführen, die in den Verfahrensansprüchen bezeichnet sind (BGH GRUR 2015, 472 – Stabilisierung der Wasserqualität) oder dem Fachmann mit dem Patentanspruch ein generelles Lösungsschema an die Hand gegeben wird (BGH, Urteil vom 8. Juni 2010, X ZR 71/08 m. w. H.).

Maßgeblich für die Ausführbarkeit des technischen Verfahrensschritts in den Bereichen der Merkmale **2.2** und **2.3** ist einzig und allein die ausreichende analyti-

sche Empfindlichkeit der im Streitpatent zum Einsatz gelangenden bzw. im Stand der Technik zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden PCT-Tests. Diese Anforderung ist ohne weiteres erfüllt (vgl. NK1: Sp. 6, Z. 27-34, ggf. i. V. m. z. B. NK12: S. 789, rechte Sp., Abs. 2).

Die Aus- bzw. Durchführbarkeit eines diagnostischen Verfahrens ist unabhängig von dem Verfahrensergebnis und damit der Qualität des Testwerts. Es handelt sich nicht um ein Herstellungsverfahren, sondern um ein Arbeitsverfahren.

Für die Durchführung des anspruchsgemäßen diagnostischen Verfahrens kann dahinstehen, welche Bedeutung der Schwellenwert bzw. der Schwellenwertbereich gemäß Merkmal **2.3** tatsächlich hat. Denn das diagnostische in-vitro Verfahren ist unabhängig von der Richtigkeit der Diagnose als ausführbar zu erachten, d.h. unabhängig davon, ob die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie – im Einzelfall des jeweiligen Patienten – letztlich richtig oder falsch ist. Daran vermögen auch Zahlenwerte und Zahlenbereiche nichts zu ändern, die an verschiedensten Patientenkollektiven, gegebenenfalls im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollgruppen, ermittelt wurden und damit letztlich nichts anderes als statistische Daten darstellen (vgl. Ausführungsbeispiele des Streitpatents NK1), die im jeweiligen Einzelfall auch fehlerhaft und damit versagen können. Sie geben dem behandelnden Arzt lediglich einen wichtigen Anhaltspunkt. Der gemessene PCT-Wert und die damit verbundene (Un)sicherheit der Diagnose ist in jedem Einzelfall und damit patientenabhängig vom zuständigen Arzt (in-vivo) zu bewerten.

Die besondere Zusammensetzung des Testkits bestimmt die Empfindlichkeit des Verfahrens zur Bestimmung der PCT-Konzentration gerade in den Bereichen der Merkmale **2.2** und **2.3** und beeinflusst damit über diesen technischen in-vitro diagnostischen Beitrag entscheidend das Ergebnis der ärztlichen Diagnose insgesamt.

Unabhängig davon, dass die Ausführbarkeit eines erteilten Patentanspruchs nach nationaler Rechtsprechung nicht voraussetzt, dass dieser über die gesamte Anspruchsbreite ausführbar ist (BGH GRUR 2010, 414 – Thermoplastische Zusam-

mensetzung; GRUR 2010, 901, 903 – Polymerisierbare Zementmischung; GRUR 2003, 223, – Kupplungsvorrichtung II; Senat GRUR 2013, 487 – Fixationssystem; GRUR 2011, 905 – Buprenorphinpflaster), ist danach bereits nicht zu erkennen, weshalb die Lehre des Streitpatents nicht über die gesamte Anspruchsbreite ausführbar sein sollte oder weshalb deren Fassung in den Patentansprüchen Verallgemeinerungen enthalten, welche dem Erfordernis einer ausführbaren Offenbarung nicht genügt (hierzu BGH GRUR 2013, 1210 – Dipeptidyl-Peptidase-Inhibitoren).

2. Der Nichtigkeitsangriff unzulässiger Änderung des Inhalts der Anmeldung nach Art. II § 6 Nr. 3 IntPatÜG erweist sich dagegen hinsichtlich der nach Hauptantrag verteidigten Fassung des Streitpatents als begründet.

Nach Art. II § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 IntPatÜG ist ein europäisches Patent mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären, wenn sein Gegenstand über den Inhalt der europäischen Patentanmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht, also eine unzulässige Erweiterung des Inhalts der Anmeldung vorliegt. Der danach maßgebliche Inhalt der Anmeldung ist anhand der Gesamtheit der ursprünglich eingereichten Unterlagen zu ermitteln.

2.1 Nach ständiger Rechtsprechung ist der Offenbarungsgehalt einer Patentanmeldung nur das, was den ursprünglich eingereichten Unterlagen unmittelbar und eindeutig als zu der zum Patent angemeldeten Erfindung gehörend zu entnehmen ist (BGH GRUR 2015, 573 – Wundbehandlungsvorrichtung, BGH GRUR 2016, 50 – teilreflektierende Folie). Maßgeblich ist dabei das Verständnis des Fachmanns zum Zeitpunkt der Einreichung der prioritätsbeanspruchenden Patentanmeldung (BGH GRUR 2014, 542 – Kommunikationskanal).

Der Bundesgerichtshof hat die Kriterien seiner Entscheidung „teilreflektierende Folie“ (GRUR 2016, 50) im Zusammenhang mit der gleichen Problematik einer wirksamen Inanspruchnahme einer Priorität zusammengefasst: Danach gehört

zum Offenbarungsgehalt einer Patentanmeldung nur das, was den ursprünglich eingereichten Unterlagen unmittelbar und eindeutig als zu der zum Patent angemeldeten Erfindung gehörend zu entnehmen ist, nicht hingegen eine weitergehende Erkenntnis, zu der der Fachmann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens oder durch Abwandlung der offenbarten Lehre gelangen kann. Insoweit ist aber insbesondere auch nach jüngster Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs zu berücksichtigen, dass die Ermittlung dessen, was dem Fachmann zum Zeitpunkt der Einreichung der prioritätsbeanspruchenden Patentanmeldung als Erfindung und was als Ausführungsbeispiel der Erfindung im Stand der Technik offenbart wird, wertenden Charakter hat und eine unangemessene Beschränkung des Anmelders bei der Ausschöpfung des Offenbarungsgehalts der Voranmeldung vermeidet (BGH GRUR 2014, 542 – Kommunikationskanal).

Entscheidend ist danach, ob der Fachmann den Gegenstand des Patents der Gesamtheit der in den ursprünglichen Unterlagen offenbarten technische Lehre als mögliche – wenn auch allgemeinste – Ausgestaltung der angemeldeten Erfindung entnehmen kann (BGH GRUR 2015, 249 – Schleifprodukt; GRUR 2014, 1026 – Analog-Digital-Wandler). Ein „breit“ formulierter Patentanspruch kann deshalb unter dem Gesichtspunkt der unzulässigen Erweiterung jedenfalls dann als unbedenklich zu erachten sein, wenn sich ein in der ursprünglichen Anmeldung beschriebenes Ausführungsbeispiel der Erfindung für den Fachmann als Ausgestaltung der im Patentanspruch umschriebenen allgemeineren technischen Lehre darstellt und diese Lehre in der beanspruchten Allgemeinheit für ihn bereits der Anmeldung – sei es in Gestalt eines in der Anmeldung formulierten Patentanspruchs, sei es nach dem Gesamtzusammenhang der Unterlagen – als zu der angemeldeten Erfindung gehörend entnehmbar ist (BGH GRUR 2014, 970 – Stent).

Eine unzulässige Erweiterung liegt aber vor, wenn der Gegenstand des Patents sich für den Fachmann erst aufgrund eigener, von seinem Fachwissen getragener Überlegungen ergibt, nachdem er die ursprünglichen Unterlagen zur Kenntnis genommen hat, so wenn die Hinzufügung einen technischen Aspekt betrifft, der den ursprünglich eingereichten Unterlagen in seiner konkreten Ausgestaltung oder

wenigstens in abstrakter Form nicht als zur Erfindung gehörend zu entnehmen ist (BGH GRUR 2013, 809 – Verschlüsselungsverfahren).

2.2 Hinsichtlich der Offenbarung des anspruchsgemäßen Schwellenwertbereichs von 0,03 ng/ml bis 0,25 ng/ml gemäß Merkmal **2.3** nach Patentanspruch 1 erweist sich der Inhalt der Anmeldung durch die angegriffene Lehre als unzulässig geändert, da die Bereichsobergrenze von 0,25 ng/ml aus den ursprünglichen Unterlagen für den angesprochenen Fachmann nicht für den erfindungsgemäß gelehrt Schwellenwertbereich gelehrt wird und nicht als zur Erfindung gehörend zu entnehmen ist (vgl. NK3: Patentanspruch 3 i. V. m. S. 7, Z. 9-13), wengleich in den Tabellen zu den Ausführungsbeispielen – unter anderem – jeweils auch ein Cut-off (Schwellenwert) mit einem Zahlenwert von größer als 0,25 ng/ml nebst jeweils dazu ermittelter Sensitivität und Spezifität angegeben sind.

2.2.1 Zu beachten ist nämlich, dass aus den in der Beschreibung des Streitpatents enthaltenen Legenden zu den Tabellen (NK1: Sp. 6, Z. 53 bis Sp. 6, Z. 30) unter anderem jeweils hervorgeht, dass bei in den Tabellen hervorgehobenem Schwellenwert (Cut-off) die größte diagnostische Genauigkeit gegeben sei. Als Hervorhebung in den jeweiligen unterschiedliche diagnostische Ziele verfolgenden Tabellen (vgl. NK1: [0032]) ist jeweils eine Zeile in Fettdruck auszumachen, demnach in der Tabelle der Figur 1 ein Cut-off von größer als 0,037 ng/ml, in den Tabellen der Figuren 3 und 4 jeweils ein Cut-off von größer als 0,06 ng/ml, in der Tabelle der Figur 5 ein Cut-off von größer als 0,043 ng/ml und in der Tabelle der Figur 6 ein Cut-off von größer als 0,03 ng/ml.

Es sei nochmals in Erinnerung gerufen, dass die Kurven der Figuren 1 und 3 bis 6 jeweils (auch) der Ermittlung eines optimalen Schwellenwerts dienen – wie dargelegt. Je nach untersuchtem Patientenkollektiv liegt demnach der gemäß Streitpatent ermittelte optimale Schwellenwert zwischen 0,03 ng/ml und 0,06 ng/ml. Sogar für das in Figur 6 dargestellte Patientenkollektiv, das keine Komorbidität wie eine Herzinsuffizienz aufweist, liegt der Schwellenwert bei 0,03 ng/ml.

Auch der auf S. 7, Z. 9-13 der ursprünglichen Anmeldung NK3 angegebene Schwellenwert bezieht sich auf diesen Bereich und bezeichnet den aus den ROC-Kurven des Streitpatents ermittelten geeigneten Schwellenwert zur Diagnose einer bakteriellen Infektion bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz aufweisen. Er gilt aber offensichtlich auch für Patienten ohne Vorerkrankung (vgl. NK1: Fig. 6 i. V. m. Sp. 8, Z. 14-30).

Mithin stellt der in den Tabellen zu den Figuren des Streitpatents enthaltene Schwellenwert (Cut-Off) von 0,25 ng/ml – ebenso wie die anderen in den Tabellen zum Vergleich enthaltenen Schwellenwerte – also keinen erfindungsgemäß bereitgestellten Schwellenwert des diagnostischen Verfahrens dar, der etwa auf eine über die Angabe des Schwellenwertbereichs von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml hinausgehende alternative Breite eines Schwellenwertbereichs abstellt. Diese Schwellenwertangabe dient vielmehr – wie auch Schwellenwerte von 0,1 ng/ml oder 0,5 ng/ml – nur dem Vergleich und damit zur Ermittlung des Schwellenwertes mit der erfindungsgemäß allein gelehrtten größten diagnostischen Genauigkeit – wie gezeigt.

Diese in den Tabellen zur Erläuterung der Kurven beispielhaft angegebenen Werte sind danach nicht Teil der auf S. 7, Z. 9-13 der NK3 angegebenen erfinderischen Lehre eines Schwellenwertbereichs von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml mit der größten diagnostischen Genauigkeit. Denn der dortige Verweis von S. 7, Z. 9-13 der NK3 auf die ROC-Kurven, Beispiele und Figuren, hat den Sinn den dort angegebenen Schwellenwertbereich plausibel zu erläutern. Daher erweitern die in den Tabellen zu den ROC-Kurven genannten (beispielhaften) Schwellenwerte zur Ermittlung des Schwellenwerts mit der größten diagnostischen Genauigkeit den (diagnostischen) Schwellenwertbereich von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml nicht gegenständlich.

Für die Erweiterung des ursprünglich als bevorzugte Ausführungsform angegebenen Bereichs des Schwellenwerts von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml (NK3: S. 7, Z. 9-13) auf den Bereich zwischen 0,03 ng/ml und (nicht größer) 0,25 ng/ml (vgl. NK1:

Sp. 3, Z. 41-45 // Merkmale **2.3**, **2.3¹⁾**) oder auch auf den Bereich zwischen 0,03 ng/ml und 0,1 ng/ml (Merkmal **2.3.1²⁾**) und das von der Beklagten geltend gemachte Verständnis der Offenbarung findet sich auch weder ansatzweise eine Textstelle in den ursprünglichen Unterlagen noch ein Anhalt in den Figuren. Denn die bloße Anführung des PCT-Wertes von 0,25 ng/ml als einen beispielhaften Schwellenwert der in den Figuren dargestellten ROC-Kurven im Rahmen der Auswertung ist auch bereits optisch dadurch erkennbar, dass sie –drucktechnisch – nicht herausgehoben dargestellt ist, was – losgelöst von dem erläuterten und dem Fachmann geläufigen Verständnis der hier maßgeblichen Darstellungen – bereits optisch das gebotene Verständnis nahelegt.

2.2.2 Dies macht deutlich, dass erfindungsgemäß nur die jeweils einzelnen hervorgehobenen Schwellenwerte als Resultate eines Schwellenwertvergleichs der jeweiligen Tabelle erfindungsgemäße Schwellenwerte bilden, während die weiteren Werte lediglich Vergleichsmaterial bilden.

Die in der Anmeldung enthaltene Schwellenwertbereichsangabe von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml (NK3: S. 7, Z. 9-13) fasst insoweit eindeutig erkennbar die in den Tabellen für einzelne Fallgruppen bestimmter Diagnose dokumentierten und gefundenen jeweiligen kleinsten und größten einzelnen Schwellenwerte mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit, nämlich 0,03 ng/ml und 0,06 ng/ml als Ausführungsformen für bestimmte Patientengruppen, durch eine entsprechende Bereichsangabe zusammen. Dies erfolgt insoweit allgemein und folgerichtig losgelöst von den die jeweiligen Einzelwerte bestimmenden unterschiedlichen Patientengruppen und stellt dann diesen Bereich als eine bevorzugte Ausführungsform heraus, da er alle Fallgruppen umfasst.

Es ist deshalb nicht zutreffend, wenn die Beklagte aus der Wendung „bevorzugte Ausführungsform“ schließen will, dass andere Schwellenwerte auch außerhalb dieses bevorzugten Bereichs liegen können, weil diese erfindungsgemäße Ausführungsformen bildeten und der Argumentation des Senats folgend ansonsten keine einfachen Ausführungsformen existierten. Richtig ist vielmehr, dass die ein-

zelenen Figuren für bestimmte Patientengruppen und Erkrankungen jeweils einen einzigen konkreten Schwellenwert als Ausführungsform lehren und die besondere Ausführungsform diese durch eine spezifische, sämtliche Ausführungsformen umfassende Schwellenwertbereichsangabe zusammenfasst.

Insoweit vermag weder der Verweis der Beklagten auf die ursprüngliche Offenbarung eines Verfahrens zur Diagnose ohne jeglichen Schwellenwert (vgl. NK3: S. 9, Z. 12-14 i. V. m. Patentanspruch 1) noch der Verweis darauf, dass die Beispiele und Figuren die Erfindung nicht beschränken sollen (NK3: S. 15, Z. 7-9), an dieser Beurteilung etwas ändern, denn soweit das Streitpatent mit Patentanspruch 1 in Einschränkung der breiteren offenbarten Lehre nunmehr einen Schwellenwertbereich beansprucht, ist dieser an der konkreten ursprünglichen Offenbarung dazu zu messen.

2.3 Soweit die Beklagte zudem meint, im Zusammenhang mit den Figuren 3 und 4 des Streitpatents NK1 bzw. der Anmeldung NK3 hätte der Fachmann unmittelbar und eindeutig erkannt, dass auch ein Schwellenwert von 0,25 ng/ml zu diagnostischen Ergebnissen führe, die noch akzeptable Sensitivitäten von über 50 % ergäben, was auch durch das Gutachten VP6 (VP6: S. 2, vorletzter Abs.) bestätigt würde, schließt sich der Senat dem aus den genannten Gründen nicht an. Denn dem Fachmann oder dem Arzt mag sich die Frage bei der praktischen Diagnostik stellen, welche Schwellenwerte im Einzelfall noch akzeptabel sind. Die Offenbarung der Anmeldung lehrt aber nicht eine Auswahl möglicher oder noch akzeptabler Schwellenwerte, welche aus allen ermittelten Schwellenvergleichswerten gebildet werden könnten, sondern nur einzelne Ergebniswerte, welche sich – für die allgemeine, von einer speziellen Indikation losgelösten Lehre – nur im Rahmen der ursprünglich in der Anmeldung genannten Schwellenwertbereichsangabe befinden dürfen.

Dem entspricht auch der Umstand, dass weder die ursprüngliche Anmeldung des Streitpatents NK3 noch das Fachwissen zu ROC-Kurven, belegt durch die Druckschriften VP1, VP4 und VP5, dem Fachmann eine Erkenntnis an die Hand geben,

welche Schwellenwerte über den Schwellenwert mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit hinaus noch als akzeptabel anzusehen sind und damit von einem Fachmann bei der Entwicklung eines streitpatentgemäßen diagnostischen Tests als geeignete Schwellenwerte mit Sicherheit in Betracht gezogen worden wären. Auch die von der Beklagten insoweit angeführte VP4 geht auf S. 286 in ihren „Key Messages“ nicht über eine allgemeine Anleitung hinaus.

Es trifft insoweit zwar zu, dass der Anwender, nämlich der Arzt in der konkreten einzelfallbezogenen klinischen Diagnose, über die aus den ROC-Kurven als Bestwerte sich ergebenden Schwellenwerte, für den einzelnen Patienten (in-vivo) auch solche Schwellenwerte in Betracht zieht, die im Bereich oder Umfeld des Bestwertes mit höchster diagnostischer Genauigkeit liegen, wie dies im Gutachten VP6 erläutert wird (VP6: S. 2, vorletzter Abs.). Diese klinische Entscheidung wird aber vom Anwender, nämlich dem Arzt, des vom Streitpatent beschriebenen Diagnoseverfahrens aufgrund seiner klinischen Entscheidung getroffen, wie insoweit zutreffend im Gutachten VP6 dargelegt. Dieser Anwender stellt aber nicht den streitgegenständlichen Fachmann dar, nämlich den Diplom-Chemiker der Fachrichtung Biochemie, den Diplom-Biochemiker oder den Molekularbiologen, der mit der Entwicklung von diagnostischen Verfahren befasst ist. Letzterer wird sich insoweit an den aus den ROC-Kurven ermittelten Werten mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit orientieren und diese zur Grundlage seines Schwellenwertes nach Merkmal **2.3** machen.

2.4 Damit erweisen sich zugleich die Gegenstände der jeweiligen Patentansprüche 1 nach Hilfsantrag 1, 2 und 4 als unzulässig erweitert und unzulässig geändert und sind keiner weiteren Sachprüfung zugänglich. Soweit jedenfalls Hilfsantrag 4 im Hinblick auf den nur zu Merkmal **1.1⁴** gegenüber der geltenden Fassung geänderten Patentanspruch die Frage aufwirft, ob die in Merkmal **2.3** fortgeführte unzulässige Änderung des Inhalts der Anmeldung überhaupt einer erweiterten Zulässigkeitsprüfung zugänglich ist oder ob vergleichbar und der Rechtsansicht des Bundesgerichtshofs zur Frage der Klarheit gemäß Art. 84 EPÜ folgend (BGH GRUR 2016, 361 – Fugenband) das unveränderte Merkmal **2.3**

auch hinsichtlich der Schaffung oder Perpetuierung von Nichtigkeitsgründen keiner erweiterten Zulässigkeitsprüfung zugänglich ist (so die Rspr. der Beschwerdekammern des EPA G 3/14, ABl 2015, 102; kritisch zur Gleichstellung Bostedt in Singer/Stauder PatG, 8. Aufl. zu Art. 101 Rn. 173 Fußn. 248), ist diese Frage vorliegend nicht entscheidungserheblich, da die unzulässige Änderung des Inhalts der Anmeldung zugleich Gegenstand des Nichtigkeitsangriffs ist und deshalb jedenfalls im Rahmen der Sachprüfung des geänderten Patentanspruchs zu prüfen ist und durchgreift.

3. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 3 erweist sich zwar als zulässig beschränkt, allerdings nicht als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend nach Art. II § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a, 52, 54, 56 EPÜ gegenüber den im Verfahren befindlichen Druckschriften, insbesondere den Druckschriften NK8 und NK9.

3.1 Die objektive Aufgabe des Streitpatents ist darin zu sehen, ausgehend von dem im Verfahren befindlichen Stand der Technik, bei Patienten mit assoziierter Herzinsuffizienz ein Verfahren zum Nachweis bakterieller Pneumonie zur Verfügung zu stellen.

Die erfinderische Leistung des Streitpatents liegt aus Sicht der Beklagten dann darin, erkannt zu haben, dass der PCT-Test auf eine bestimmte Patientengruppe, nämlich solche mit einer Herzinsuffizienz als Vorerkrankung, angewendet werden kann und hierzu geeignete Schwellenwerte (gemäß Merkmal **2.3.2³**) gefunden zu haben.

3.2 Was den Ausgangspunkt zur Bewertung der erfinderischen Tätigkeit betrifft, hat nach geltender Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs keine Festlegung auf den „nächstliegenden Stand der Technik“ als Ausgangspunkt zu erfolgen, sondern die Wahl ist zu begründen und liegt üblicherweise im Bemühen des Fachmanns, eine verbesserte oder andere Lösung für das genannte Problem zu

finden (BGHZ 179, 168 – Olanzapin; BGH GRUR 2017, 498 – Gestricktes Schuhoberteil).

Insoweit stellt die Lehre der NK8 zunächst einen hoch relevanten Ausgangspunkt des weiter zu bildenden Stands der Technik und – jedenfalls in Verbindung mit der NK9 – zugleich ein vielversprechendes Sprungbrett zur Problemlösung dar, da sich die NK8 in Verbindung mit der NK9 mit der Diagnose von bakteriellen Erkrankungen der unteren Atemwege mittels der Messung von Procalcitonin-Werten auch im Falle einer vorliegenden Komorbidität wie einer Herzinsuffizienz auseinandersetzen.

3.2.1 Die Druckschrift NK8 handelt von einer Untersuchung zum Nutzen der Therapiesteuerung der Antibiotikagabe bei Infektionen der unteren Atemwege mittels der Messung des Procalcitonin-Werts an Patienten, mit dem Ziel zwischen bakteriellen und anderen – meist viralen – Infektionen zu unterscheiden und so die Verwendung von Antibiotika zu reduzieren (NK8: S. 600, linke Sp., Summary, Background i. V. m. rechte Sp., Abs. 2, Satz 1 und Abs. 3, letzter Satz), also im streitpatentgemäßen Sinn die Bestimmung des Markers Procalcitonin an Proben von Patienten zur in-vitro Diagnose zu nutzen (vgl. auch NK8: S. 601, rechte Sp., Abs. 2 // Teilmerkmal 1 [in-vitro Diagnose], Merkmale 2, 2.1, 2.2).

Für das Verständnis der NK8 ist es zunächst hilfreich, das dort vorgenommene Studiendesign kurz zu erläutern: Hierzu wurden Patientengruppen in die Studie eingeschlossen, die als Hauptdiagnose einen vermuteten Infekt der unteren Atemwege aufwiesen. Ausgeschlossen aus der Studie wurden stark immungeschwächte Patienten, neutropenische Patienten (d.h. Patienten mit einer verminderten Zahl an weißen Blutkörperchen), Patienten mit einer zystischen Fibrose (d.h. Mukoviszidose) oder einer aktiven Tuberkulose oder auch solche mit einer nosokomialen (d.h. im Krankenhaus erworbenen) Lungenentzündung (NK8: S. 600 auf 601 übergreifender Satz). Die insgesamt 597 Patienten wurden für die Studie in zwei Gruppen eingeteilt. Nämlich in eine Standardgruppe, die nach Diagnose einer Erkrankung der unteren Atemwege (NK8: S. 601, Fig. 1,

„243 Patients with suspected LRTI eligible for the study and included“) einer Standardtherapie mit Antibiotika unterzogen wurden (NK8: S. 601, Fig. 1, linke Spalte, „119 standard group“), und eine Procalcitonin-Gruppe, bei denen die Antibiotikagabe mittels Procalcitonin gesteuert wurde (NK8: S. 601, Fig. 1, rechte Spalte, „124 procalcitonin group“). Unter den in die Studie einbezogenen Patienten befanden sich auch solche, die – als abschließende (in-vivo) Diagnose – eine ambulant erworbene Pneumonie hatten (vgl. NK8: S. 601, rechte Sp., Abs. 3, Satz 1; Fig. 1, Kasten „119 standard group“, Zeile „45 community-acquired pneumonia“ bzw. Kasten „124 procalcitonin group“, Zeile „42 community-acquired pneumonia“; sowie S. 602, Table 1, „Final diagnosis“, Zeile „Community-acquired pneumonia“ // Teilmerkmal 1 [bakterielle Pneumonie]).

In der Gruppe der in die Studie eingeschlossenen 243 Patienten, waren schließlich auch solche, die eine Komorbidität (coexisting illnesses) aufwiesen, unter anderem solche mit einer Herzinsuffizienz als Grunderkrankung (NK8: S. 602, Table 1, „Coexisting illnesses“, Zeile „Congestive heart failure“ // Teilmerkmal 1 [assoziierte Herzinsuffizienz]). Insoweit befanden sich – ohne Einschränkung – in der Procalcitonin-Gruppe auch elf Patienten, die eine Herzinsuffizienz aufwiesen und deren Procalcitonin-Wert mithin gemessen wurde.

Soweit die Beklagte in diesem Zusammenhang meint, nach Figur 1 würden Patienten mit Herzinsuffizienz (congestive heart failure) aus der Studie ausgeschlossen, da sie als nicht geeignet (not eligible) bezeichnet würden, übersieht sie, dass die im oberen Abschnitt der Figur 1 als nicht geeignet bezeichneten 199 bzw. 155 Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden, weil sie zwar zunächst mit den Symptomen Dyspnoe (Kurzatmigkeit) und Husten Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege zeigten, diese aber letztlich auf anderweitige Ursachen zurückzuführen waren und diese Patienten deshalb nicht für die Studie geeignet waren. Hingegen wurden an den in die Studie eingeschlossenen Patienten u. a. zusätzliche mikrobiologische und bakterielle Untersuchungen durchgeführt (NK8: S. 603, Table 3; S. 604, Table 4 i. V. m. S. 601, rechte Sp, letzter Abs. bis S. 602, rechte Sp., Abs. 1).

Die Messung des Procalcitonin-Werts erfolgte an den Patienten der Procalcitonin-Gruppe mittels des Assays Kryptor PCT der Firma Brahms (NK8: S. 601, rechte Sp., Abs. 2), wobei als (in-vitro) Schwellenwerte für die Abwesenheit einer bakteriellen Infektion Konzentrationen kleiner 0,1 µg/l angenommen wurden. Im Bereich von 0,1 µg/l bis 0,25 µg/l wurde eine bakterielle Infektion als unwahrscheinlich erachtet, wohingegen eine Konzentration zwischen 0,25 µg/l und 0,5 µg/l als Indikator einer bakteriellen Infektion diene (NK8: S. 601, linke Sp., letzter Abs. bis rechte Sp., Abs. 1). Die eigentliche Wahl des Schwellenwerts zur klinischen (in-vivo) Entscheidung des Arztes für die Gabe von Antibiotika, blieb jedoch dem Arzt selbst vorbehalten (NK8: S. 601, linke Sp., „Procedures“, Abs. 3, Satz 1), so dass auch einzelne Patienten, deren (in-vitro) Werte unterhalb von 0,1 µg/l lagen einer Antibiotikabehandlung unterzogen wurden (vgl. NK8: S. 605, rechte Sp., Abs. 2, Satz 1).

3.2.2 Die Druckschrift NK9 bezieht sich in Form eines Briefes von Sandek et al. unmittelbar auf die Studienergebnisse der NK8. Hierin werfen Sandek et al. mehrere Fragen auf. Sie stellen dabei zunächst die in der NK8 genannten Schwellenwerte in Frage und meinen, dass für die Entscheidung, nämlich die Diagnose einer bakteriellen Erkrankung – unter anderem also auch bakterieller Pneumonie –, die spezifischen Schwellenwerte weiterer Überprüfung bedürfen, insbesondere im Fall von Komorbiditäten (NK9: linke Sp., Abs. 1, insbesondere letzter Satz). Zudem meinen sie, dass in der NK8 Patienten mit Herzfehlern unterrepräsentiert gewesen sein könnten und neuere Studien zudem ergeben hätten, dass derartige Patienten von Haus aus leicht erhöhte PCT-Werte aufwiesen (NK9: linke Sp., Abs. 3, Z. 1-16). Insoweit ergab sich für den Fachmann daraus unmittelbar die Frage, ob bei Patienten, die eine Grunderkrankung wie eine Herzinsuffizienz haben, der PCT-Wert überhaupt geeignet ist zwischen einer bakteriellen oder nicht bakteriellen Infektion zu unterscheiden, sofern diese Patienten einen von Haus aus erhöhten PCT-Wert aufweisen. Jedenfalls regen dann bereits Sandek et al. zusätzliche Studien zur Überprüfung des Schwellenwertes, insbesondere bei Komorbiditäten, an (NK9: linke und mittlere Sp. verbindender Satz).

In der unmittelbar darauf folgenden Antwort verteidigen die Autoren der NK8, Christ-Crain et al., den Marker Procalcitonin als überlegenes klinisches Diagnosemittel bei bakteriellen Erkrankungen der Atemwege (NK9: mittlere Sp., vorletzter Abs., letzter Satz). Christ-Crain et al. führen die von Sandek et al. angesprochenen erhöhten PCT-Werte auf die Empfindlichkeit des dort verwendeten PCT-Assays zurück und weisen darauf hin, dass ihre Untersuchungen an Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zu (von Haus aus) erhöhten PCT-Werten geführt hätten (NK9: rechte Sp., Abs. 1). Die diagnostische Genauigkeit und die optimalen Schwellenwerte seien im Übrigen abhängig von der Verwendung eines (hoch) sensitiven Assays und der geeigneten klinischen Umgebung (NK9: rechte Sp., Abs. 2, Satz 1). Jedenfalls sei Procalcitonin ein sensitives Werkzeug in Gegenwart von Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz (NK9, rechte Sp., letzter Satz).

3.3 Es bleiben also für den Fachmann, der vor der objektiven Aufgabe steht, auch für Patienten mit einer Herzinsuffizienz ein Verfahren zur in-vitro Diagnose einer bakteriellen Pneumonie bereitzustellen, ausgehend von der NK8 und insbesondere der zugehörigen Diskussion der Ergebnisse der NK8 in der NK9 unmittelbar die Fragen zu beantworten,

- i) ob die Methode der Messung von PCT-Werten bei Patienten mit einer Komorbidität, insbesondere Herzinsuffizienz, überhaupt ein geeignetes Mittel zur Diagnose einer bakteriellen Infektion der unteren Atemwege, insbesondere auch der bakteriellen Pneumonie, darstellt und
- ii) in welchem Bereich dann ein geeigneter Schwellenwert zu suchen ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen stellen aber ROC-Kurven – wie dargelegt – die dem Fachmann schon im Prioritätszeitpunkt bekannte und als Handwerkszeug zur Verfügung stehende Auswertemethode dar, was insoweit von der Beklagten auch nicht bestritten wird. Mittels der ROC-Kurven werden dann über den sogenannten

AUC-Wert die Frage i) zur Eignung und mittels des Schwellenwerts mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit die Frage ii) zum geeigneten Schwellenwert bereits unmittelbar beantwortet.

Die Handlungsweise des Fachmanns zusammenfassend fokussiert die NK8 – wie dargelegt – in Bezug auf die bakteriellen Erkrankungen der unteren Atemwege insbesondere auch die bakterielle Pneumonie und nennt bereits Schwellenwerte zur Diagnose, die jedoch höher liegen als die streitpatentgemäßen nach Merkmal **2.3.2³**.

Sandek et al. in der NK9 wiederum zweifeln die Geeignetheit dieser Grenzwerte für Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere Herzinsuffizienz, an, vermuten, dass der PCT-Wert für diese Patientengruppe eher von Haus aus erhöht ist und regen insoweit weitere Untersuchungen an, um spezifische Schwellenwerte für unterschiedliche Erkrankungsbilder zu ermitteln. Christ-Crain et al. meinen hingegen, dass die von Sandek et al. gemessenen erhöhten PCT-Werte bei Patienten mit Herzinsuffizienz an der Empfindlichkeit des verwendeten Assays liege und die Schwellenwerte der NK8 auch auf Patienten mit einer Komorbidität zuträfen. Jedenfalls aber sei Procalcitonin ein sensitives Werkzeug auch im Falle von Komorbiditäten, wie einer Herzinsuffizienz. Aus diesem Streit heraus erhielt der Fachmann bereits unmittelbar eine Veranlassung, zur Beantwortung der sich daraus ergebenden Fragen weitere Studien zu unternehmen, die aus seiner Sicht auch mit einer hohen, nicht einmal nur angemessenen Erfolgswahrscheinlichkeit (hierzu BGH GRUR 2012, 803 – Calcipotriol-Monohydrat) verbunden waren, auch wenn hiermit weitere klinische Studien verbunden waren (BGH GRUR 2019, 1032 – Fulvestrant). Hierzu sind die PCT-Messdaten geeigneter Patientenkollektive, nämlich solche mit einer Vorerkrankung, wie einer Herzinsuffizienz, geeignet auszuwerten. Die fachübliche Auswertemethode der Wahl stellen für den Fachmann – wie dargelegt – ROC-Kurven dar, welche ihm unmittelbar die offenen Fragen beantworten können. Hinzu kommt, dass dem Fachmann bekannt ist, die optimalen Schwellenwerte eines Assays in Abhängigkeit von seiner Messgenauigkeit einstellen zu müssen, was zudem dem Fachmann Anlass zu den streitpatentgemäßen Unter-

suchungen gibt (vgl. NK8: S. 606, rechte Sp., letzter Abs. bis S. 607, linke Sp., Abs. 1).

Dass dann der Schwellenwert noch niedriger liegt als in der NK8 angegeben, mag überraschen und unerwartet vorteilhaft sein, kann aber als Ergebnis dieser unmittelbar angeregten und erfolgversprechenden Untersuchungen die erfinderische Tätigkeit nicht begründen, da das insoweit möglicherweise überraschende Ergebnis und ein unerwarteter Bonuseffekt der dargelegten, dem Fachmann nahegelegten Vorgehensweise nicht entgegenstand (BGH GRUR 2015, 356 – Repaglinid; GRUR 2003, 317 – Kosmetisches Sonnenschutzmittel I; GRUR 2010, 123 – Escitalopram).

Im Übrigen bestätigen die Ergebnisse des Streitpatents interessanterweise die Annahme von Christ-Crain et al., dass der Schwellenwert zwischen Patientengruppen mit und ohne Komorbidität nicht unterschiedlich zu wählen ist. So ist gemäß Figur 6 bei Patienten, die an keiner Vorerkrankung leiden, der Schwellenwert im gleichen Bereich zu wählen wie bei Patienten mit einer Komorbidität (Fig. 1 und 3 bis 5).

Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 3 beruht daher im Ergebnis nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

3.4 Auch die von Prof. Schütz im Gutachten VP6 festgestellte Erhöhung des PCT-Wertes bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Translokation von Bakterien aus der Darmflora in den Blutstrom (VP6: S. 3, vorletzter Abs.) ändert an dieser Bewertung nichts und führt schon deshalb zu keinem anderen Ergebnis, da Herzinsuffizienzpatienten laut Prof. Schütz vor dem Einsatz von PCT als diagnostischen Marker genau zu analysieren seien, was jedoch die objektive technische Lehre des Streitpatents selbst insoweit gar nicht leistet.

4. Soweit in Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4 mit dem Merkmal **1.1⁴** zur differentialdiagnostischen Früherkennung und Erkennung einer bakteriellen

Pneumonie mit assoziierter Herzinsuffizienz eine Differenzierung zwischen bakterieller Pneumonie und Herzinsuffizienz gemeint sein sollte, leistet die Lehre des Streitpatents diese Unterscheidung nicht – wie dargelegt. Sollte der Begriff „differentialdiagnostisch“ aber auf die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne bakterieller Pneumonie abstellen, kommt zum Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Streitpatent gegenständlich kein neues technisches Merkmal hinzu.

Soweit der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4 damit auf den zulässigen engeren Schwellenwertbereich von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml nach Merkmal **2.3.2³** von Hilfsantrag 3 eingeschränkt worden wäre, ändert das Merkmal **1.1⁴** nichts an der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit des Gegenstands, die dann analog zu Hilfsantrag 3 zu sehen ist.

5. Da die Beklagte auf den Hinweis des Senats unter Verweis auf die aktuelle Rechtsprechung des BGH GRUR 2016, 1143 – Photokatalytische Titandioxidschicht; GRUR 2016, 365 – Telekommunikationsverbindung und GRUR 2017, 57 – Datengenerator und auf ausdrückliches Befragen in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, weitere Unteransprüche nicht isoliert verteidigen zu wollen, bedürfen die weiteren Unteransprüche der jeweiligen Anspruchsfassungen, soweit sie angegriffenen sind, keiner gesonderten Prüfung.

Gleichwohl ist darauf hinzuweisen, dass auch in den Ausgestaltungen der nicht abgehandelten Unteransprüche ein eigener erfinderischer Gehalt nicht ersichtlich und/oder nicht geltend gemacht worden ist (BGH GRUR 2012, 149 – Sensoranordnung).

6. Auf die von den Klägerinnen mit Schriftsatz vom 17. September 2019 vorgelegten Druckschriften NK14 und NK15 kam es mithin nicht mehr an, so dass es keiner Entscheidung zu einer verspäteten Vorlage nach § 83 Abs. 4 PatG bedurfte.

IV.

Als Unterlegene hat die Beklagte die Kosten des Rechtsstreits gemäß § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 Satz 1 ZPO zu tragen. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit beruht auf § 99 Abs. 1 PatG, § 709 ZPO.

V.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben. Die Berufungsschrift muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwältin oder Patentanwältin oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwalt oder Patentanwalt unterzeichnet und innerhalb eines Monats beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht werden.

Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht. Die Frist kann nicht verlängert werden.

Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Engels

Kopacek

Veit

Zimmerer

Dr. Wismeth

Pr