



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
23. Juli 2019

...

3 Ni 16/17 (EP)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 2 301 626
(DE 60 2008 021 800)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 23. Juli 2019 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Schramm, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, der Richter Hermann und Dipl.-Chem. Dr. Jäger sowie der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Die Klagen werden abgewiesen.
- II. Die Klägerinnen tragen die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 1. August 2008 unter Inanspruchnahme der europäischen Prioritäten EP 07015271 vom 3. August 2007 und EP 08152651 vom 12. März 2008 beim europäischen Patentamt angemeldeten und erteilten europäischen Patents EP 2 301 626 (Streitpatent), dessen Erteilung mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland beim Europäischen Patentamt am 16. Januar 2013 bekannt gemacht worden ist. Das Streitpatent wird vom Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 60 2008 021 800.7 geführt und betrifft ein „Antibiotic for use in local infection (Antibiotikum zur Be-

handlung von lokaler Infektion)“. Es umfasst in der erteilten Fassung zwei Patentansprüche, die in englischer und deutscher Fassung folgendermaßen lauten:

- "1. Antibiotic for the use in the treatment of a local infection for the prevention of a further disease or medical condition which has not yet been manifested in a patient having a primary disease, wherein said primary disease is not an infection and wherein the antibiotic is administered when the level of procalcitonin or fragments thereof of at least 12 amino acids in length, in a sample of the patient selected from the group comprising a blood sample, a serum sample and a plasma sample, is between 0.02 and 0.25 ng/mL.
 2. Antibiotic according to claim 1, wherein the risk of contracting a further disease or medical condition decreases when the said patient is treated with an antibiotic.
1. Antibiotikum zur Verwendung bei der Behandlung einer lokalen Infektion, zur Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden, welche bisher noch nicht in einem Patienten mit einer Ersterkrankung manifestiert ist/sind, wobei die besagte Ersterkrankung keine Infektion ist, und wobei das Antibiotikum verabreicht wird, wenn der Spiegel von Procalcitonin oder Fragmenten davon mit einer Länge von mindestens 12 Aminosäuren in einer Patientenprobe, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend eine Blutprobe, eine Serumprobe oder eine Plasmaprobe, zwischen 0,02 bis 0,25 ng/ml liegt.
 2. Ein Antibiotikum gemäß Anspruch 1, wobei das Risiko, sich eine weitere Erkrankung oder weitere medizinische Beschwerden zuzuziehen abnimmt, wenn der besagte Patient mit einem Antibiotikum behandelt wird."

Die Klägerinnen greifen die Ausführbarkeit sowie die Patentfähigkeit des Streitpatents wegen mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit an. Sie stützen sich u. a. auf folgende Druckschriften:

- NK1** EP 2 301 626 B1 (Streitpatent)
- NK5** Prioritätsdokument EP 07015271.5
- NK6** Prioritätsdokument EP 08152651.9
- NK9** WO 2008/040328 A2
- NK12** Christ-Crain, M. und Müller, B., Swiss Med. Wkly. 2005, 135, S. 451 bis 460
- NK13** Wikipedia-Auszug „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung“, Ausdruck vom 12. September 2016, 15 Seiten, https://de.wikipedia.org/wiki/Chronisch_obstruktive_Lungenerkrankung
- NK14** NetDoktor-Auszug „COPD“ von Dr. M. Seidel, Ausdruck vom 12. September 2016, 6 Seiten, <http://www.netdoktor.de/krankheiten/copd/>
- NK17** Müller, B. et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2007, 30S, Seiten S16 bis S23
- NK18** Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter, Berlin New York, 261. Auflage, 2007, S. 1015, Stichwort „Komorbidität“

Die Eignung eines Antibiotikums für die im Streitpatent beanspruchte Behandlung einer lokalen Infektion und Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer Beschwerden, welche noch nicht manifestiert sei bzw. seien, in einem Patienten mit einer Primärerkrankung, die keine Infektion sei, sei nicht gezeigt und daher nicht ausführbar offenbart. Dies folge zum einen daraus, dass die Begriffe „weitere Erkrankung“ und „weitere medizinische Beschwerden“ in keiner Weise beschränkt seien und im Streitpatent kein einziges experimentelles Beispiel beschrieben werde, bei dem ein Patient tatsächlich mit einem Antibiotikum behandelt werde. Für die Ausführbarkeit der beanspruchten zweiten medizinischen Indikation sei

aber nicht nur die Zusammensetzung in ausführbarer Weise sondern auch die Eignung für die beanspruchte Behandlung plausibel zu offenbaren. Zum anderen könne das Streitpatent, obwohl es das suggeriere, keine allgemeinen PCT (= Procalcitonin)-Schwellenwerte für Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist, angeben, ab denen auf eine lokale Infektion zurückzuschließen sei. Schließlich könne der angegebene Konzentrationsbereich sowohl als Schwellenwert, ab dem ein Antibiotikaeinsatz erforderlich sei, als auch als Bereich, innerhalb dem auf eine Infektion geschlossen werde, verstanden werden. Der Fachmann erhalte somit keine klare und eindeutige Anweisung, welche technischen Maßnahmen zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe erforderlich seien.

Das Streitpatent nehme die beiden Prioritäten zu Unrecht in Anspruch. In den beiden Prioritätsschriften NK5 und NK6 werde PCT als prognostischer Marker für spezifische Grunderkrankungen beschrieben, nicht aber die beanspruchte Behandlung einer lokalen Infektion bei Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion sei, und die Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden mit einem Antibiotikum. Auch der PCT-Konzentrationsbereich von 0,02 bis 0,25 ng/ml werde in den Prioritätsschriften nicht offenbart.

Die Neuheit sehen die Klägerinnen gegenüber den Druckschriften NK9, NK12 und NK17 für nicht gegeben an.

NK9 betreffe ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungsreaktionen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz, also einer Ersterkrankung, die keine Infektion sei. Hier solle bei PCT-Konzentrationen von 0,03 bis 0,06 ng/ml ein Antibiotikum verabreicht werden, was sowohl zur Behandlung als auch zur therapiebegleitenden Verlaufsbeurteilung und zur Prophylaxe einer Infektion der Atemwege und Lunge erfolgen könne. Damit sei auch das Merkmal der Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden und der beanspruchte PCT-Konzentrationsbereich vorweggenommen.

Die NK12 betreffe ebenfalls die Diagnose von bakteriellen Infektionen mit PCT. In diesem Zusammenhang lehre die NK12, dass Antibiotika üblicherweise nicht nur zur Behandlung der Infektion der Atemwege oder Lunge verabreicht würden, sondern vor allem auch zur Prävention einer systemischen Infektion bzw. Sepsis als Folgeerkrankung. Zudem betreffe die NK12 unter anderem auch Patienten mit einer COLD (= chronic obstructive lung disease) als Ersterkrankung, deren Hauptursache das Rauchen und damit keine Infektion sei. Für diese Patienten empfehle die NK12 die Gabe von Antibiotika bei Atemwegserkrankungen ab einem Schwellenwert von 0,1 ng/ml, wenn es zu Exazerbationen der COLD komme. Exazerbationen, die eine infektiöse Ätiologie aufweisen könnten, seien dabei als von der Grunderkrankung COLD getrenntes Ereignis anzusehen. Damit seien aus NK12 ebenfalls sämtliche Merkmale des Anspruchs 1 bekannt.

Die NK17 beschreibe die Verwendung verschiedener Biomarker zur Diagnose von Infektionen, wobei ein besonderer Fokus auf den Biomarker PCT gelegt werde. Bei Patienten mit Immunschwäche, einer Ersterkrankung, die keine Infektion sei, könne die Verwendung von Biomarkern zu einer früheren und gezielteren antimikrobiellen Therapie von Patienten führen, die ein Risiko für Sepsis besäßen. Die NK17 offenbare in Figur 1 einen Algorithmus zur PCT gesteuerten Antibiotikabehandlung. Gemäß dieser Figur sollten Patienten bei PCT-Spiegeln von weniger 0,25 ng/ml nur dann mit Antibiotika behandelt werden, wenn zum Beispiel eine schwere Komorbidität oder eine Immunschwäche vorliege. Folglich würden alle Merkmale des Anspruchs 1 des Streitpatentes durch die NK17 vorweggenommen.

Das Vorliegen der erfinderischen Tätigkeit bestreiten die Klägerinnen ebenfalls unter Hinweis auf die Druckschriften NK9, NK12 und NK17. Der NK9 liege der Gedanke zugrunde, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz als Ersterkrankung ein niedrigerer PCT-Schwellenwert für die Diagnose von Atemwegs- und Lungeninfektionen und deren Behandlung mit Antibiotika relevant sei, als bei Patienten ohne eine solche Ersterkrankung. Dieses Konzept werde in naheliegender Weise im Anspruch 1 des Streitpatents auf Patienten mit einer Ersterkrankung und einer zusätzlichen lokalen Infektion verallgemeinert. Vor dem Hintergrund der

Lehre der NK12 sei zudem die Prävention einer Sepsis als Ausweitung der lokalen Infektion und damit von weiteren Erkrankungen offensichtlich. Bezüglich NK12 und NK17 führen die Klägerinnen aus, dass aus diesen Druckschriften jeweils sämtliche Merkmale des Anspruchs 1 bekannt seien, weshalb der Gegenstand dieses Anspruchs auch gegenüber diesen Druckschriften nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen könne.

Im Übrigen sei auch der Gegenstand des untergeordneten Patentanspruchs 2 weder neu, noch beruhe er auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 2 301 626 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen, hilfsweise die Klagen mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hilfsantrags 1 gemäß Schriftsatz vom 11. September 2017, weiter hilfsweise die Fassung eines der Hilfsanträge 2 bis 5 gemäß Schriftsatz vom 13. Mai 2019, weiter hilfsweise die Fassung eines der Hilfsanträge 6 und 7 vom 23. Juli 2019 erhält.

Zur Stütze Ihres Vortrags legt sie u. a. folgende Dokumente vor:

- VP2** Ko, F. W. et al., *Respirology* 2016, 21, S. 1152 bis 1165
VP3 Rodriguez-Roisin, R., *CHEST* 2000 Supplement, 117, S. 398S bis 401S

Sie legt den Anspruch 1 als sog. zweiten medizinischen Verwendungsanspruch im zweckgebundenen Produktformat aus, der sich auf zwei medizinische Verwen-

dungen beziehe, nämlich auf die Behandlung einer lokalen Infektion und zugleich auf die Prävention einer weiteren Erkrankung, welche noch nicht manifestiert sei. Dabei definiere das Merkmal PCT-Spiegel zwischen 0,02 bis 0,25 ng/ml im Einklang mit der Beschreibung keinen Schwellenwert, sondern einen Konzentrationsbereich von PCT, innerhalb dessen das beanspruchte Antibiotikum zu verabreichen sei.

Aus Sicht der Beklagten sei der Streitgegenstand ausführbar. Die Klägerinnen hätten die mangelnde Ausführbarkeit lediglich pauschal behauptet, jedoch trotz der ihnen obliegenden Beweislast keinerlei Beweis dafür angetreten. Bei sachgerechter Auslegung des Merkmals PCT-Spiegel zwischen 0,02 und 0,25 ng/ml sei dieses ausreichend klar.

Eine Diskussion der Wirksamkeit der beanspruchten Prioritäten des Streitpatents sei nicht erforderlich, da selbst bei Berücksichtigung aller Druckschriften keine Zweifel am Vorliegen von Neuheit und erfinderischer Tätigkeit des Streitgegenstands bestünden.

So seien weder NK9 noch NK12 oder NK17 für die erteilten Ansprüche 1 und 2 des Streitpatents neuheitsschädlich. NK9 offenbare nicht die Verwendung eines Antibiotikums zur Behandlung einer lokalen Infektion und zur Prävention einer weiteren Erkrankung. So fehle es bereits an einer unmittelbaren und eindeutigen Offenbarung der Verwendung eines Antibiotikums zur Behandlung einer lokalen Infektion in einem Patienten mit einer Primärerkrankung, die keine Infektion sei, geschweige denn einer entsprechenden Verabreichung eines Antibiotikums, wenn der PCT-Spiegel in einer Probe des Patienten innerhalb des beanspruchten Konzentrationsbereichs liege. Auch die Verwendung eines Antibiotikums zur Prävention einer weiteren, noch nicht manifestierten Erkrankung sei der NK9 nicht zu entnehmen. Schließlich fehle auch die therapeutische Handlungsanweisung gemäß dem im Anspruch 1 angegebenen Konzentrationsbereich.

Auch die NK12 nehme den Streitgegenstand nicht vorweg. Die von den Klägerinnen herangezogenen, akuten Exazerbationen bei COLD seien keine von COLD unabhängigen Erkrankungen in Form von COLD einerseits und akuten Exazerbationen andererseits, sondern ein einziges einheitliches Krankheitsbild. Zudem könnten akute Exazerbationen sowohl infektiös als auch nichtinfektiös bedingt sein. Es fehle daher in der NK12 an einer eindeutigen Offenbarung der Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden in einem Patienten mit einer Primärerkrankung, die keine Infektion sei. Zudem habe die NK12 das Ziel, den Einsatz von Antibiotika zu verringern. Daher rate sie bei PCT-Spiegeln unterhalb von 0,25 ng/ml und insbesondere unterhalb von 0,1 ng/ml von der Antibiotikaverabreichung ab. Damit fehle es in dieser Druckschrift aber an einer Offenbarung einer therapeutischen Anweisung gemäß Anspruch 1.

Die NK17 lehre, dass bei immungeschwächten Patienten die Verwendung von Biomarkern wie z. B. PCT zu einer früheren und stärker zielgerichteten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit Risiko für eine Sepsis führen könne. Immunschwäche sei aber nicht mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist, gleichzusetzen. Weiterhin befasse sich die NK17 spezifisch mit Blutstrominfektionen, bei denen es sich aber nicht um lokale Infektionen handle. Schließlich sei ein PCT-Spiegel von 0,25 ng/ml ein Schwellenwert, bei dessen Überschreiten eine bakterielle Ursache angenommen und eine Antibiotikagabe empfohlen werde. Unter diesem Schwellenwert würde die Gabe rein vorsichtshalber erfolgen, obwohl gemäß dem Algorithmus der NK17 keine bakteriell bedingte Infektion vorliege. Dies sei aber keine Verwendung zur Behandlung einer lokalen Infektion im streitpatentgemäßen Sinn.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruhe auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die NK17 befasse sich spezifisch mit Blutstrominfektionen und damit mit schwerwiegenden systemischen Infektionen. Diese Druckschrift betreffe somit gerade nicht die besondere, im Streitpatent vorgesehene Patientengruppe, die an einer nichtinfektiösen Ersterkrankung leide. Sie gebe auch keinerlei Hinweis oder Anre-

gung darauf, wie gerade in dieser Patientengruppe der Entwicklung einer weiteren Erkrankung effektiv vorgebeugt werden könnte.

Die NK9 beschäftige sich mit Verfahren zur Diagnose von Infektionen und Entzündungen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz, wobei für eine solche Diagnose bestimmte PCT-Schwellenwerte angewendet werden könnten. Mit der Verabreichung von Antibiotika beschäftige sich die NK9 dagegen nicht. Sie befasse sich auch nicht mit der spezifischen medizinischen Verwendung der streitpatentgemäßen Erfindung, die insbesondere auf die Prävention einer noch nicht manifestierten weiteren Erkrankung in einem Patienten mit einer nichtinfektiösen Primärerkrankung abziele und dabei die Therapieanweisung gemäß Anspruch 1 erfordere.

In der NK12 gehe es um die Reduzierung eines übermäßigen Einsatzes von Antibiotika. Damit liege sie auf einem anderen Gebiet. Zudem lehre diese Druckschrift ausdrücklich, dass bei PCT-Spiegeln unterhalb von 0,25 ng/ml – also auch im Konzentrationsbereich gemäß Anspruch 1 – von der Verabreichung von Antibiotika abzuraten sei. Die NK12 lehre somit von der streitpatentgemäßen Erfindung gerade weg.

Wegen des Wortlauts der Hilfsanträge und der Argumentationen bezüglich deren Zulässigkeit und Patentfähigkeit wird auf die Akten Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Ausführbarkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 b) EPÜ) sowie der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 a) EPÜ) gestützte Klagen sind zulässig, in der Sache bleiben die Klagen jedoch erfolglos.

I.

1. Das Streitpatent betrifft ein Antibiotikum zur Verwendung bei der Behandlung einer lokalen Infektion und zur Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden, welche bisher noch nicht manifestiert ist/sind, bei einem Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist (vgl. NK1 Patentanspruch 1).

In der Klagepatentschrift wird einleitend erläutert, dass Procalcitonin (= PCT) ein etablierter Biomarker für Sepsis ist und den Schweregrad einer bakteriellen Infektion anzeigt. Auch bei nicht-septischen infektiösen Erkrankungen wie Pneumonie, bakterieller Meningitis und Malaria wird die Rolle von PCT als Marker diskutiert. PCT ist zudem für die Steuerung von Antibiotikatherapien verwendet worden. Dabei sind PCT-Schwellenwerte von 0,25 bzw. 0,5 ng/ml untersucht worden. Allerdings ist zum Anmeldezeitpunkt des Streitpatents nicht bekannt, ob eine Ersterkrankung zusätzlich zur Infektion einen Einfluss auf die Interpretation von PCT-Konzentrationen unter 0,25 ng/ml hat, da eine Ersterkrankung eine zusätzliche Belastung für das Immunsystem darstellt und daher Infektionsbiomarker wie PCT bereits bei niedrigeren Konzentrationen auf eine Infektion hinweisen könnten als bei Patienten ohne Ersterkrankung (vgl. NK1 Abs. [0002] bis [0005], [0007]).

2. Vor diesem Hintergrund stellt sich das Streitpatent die Aufgabe, einen medizinischen Ansatz bereitzustellen, um bei Patienten mit einer nichtinfektiösen Ersterkrankung und einer lokalen Infektion der Entwicklung einer weiteren Erkrankung effektiv vorzubeugen (vgl. NK1 Abs. [0008]).

3. Diese Aufgabe wird durch das Antibiotikum nach Anspruch 1 gelöst, das folgende Merkmale aufweist:

- 1 Antibiotic for the use in the treatment of a local infection
(Antibiotikum zur Verwendung bei der Behandlung einer lokalen Infektion)

- 2 for the prevention of a further disease or medical condition which has not yet been manifested
(zur Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden, welche bisher noch nicht manifestiert ist/sind)
- 3 in a patient having a primary disease, wherein said primary disease is not an infection
(in einem Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist,)
- 4 and wherein the antibiotic is administered when the level of procalcitonin or fragments thereof of at least 12 amino acids in length, in a sample of the patient selected from the group comprising a blood sample, a serum sample and a plasma sample, is between 0,02 and 0,25 ng/ml
(und wobei das Antibiotikum verabreicht wird, wenn der Spiegel von Procalcitonin oder Fragmenten davon mit einer Länge von mindestens 12 Aminosäuren in einer Patientenprobe, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend eine Blutprobe, eine Serumprobe oder eine Plasmaprobe, zwischen 0,02 bis 0,25 ng/ml liegt).

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team, dem zumindest ein Biochemiker oder ein Molekularbiologe und ein in der angewandten Infektiologie tätiger Mediziner angehören.

II.

Die Klagen bleiben erfolglos. Das Vorliegen eines der geltend gemachten Nichtigkeitsgründe hat sich nicht feststellen lassen.

1. Die patentgemäße Lehre, wie sie im erteilten Patentanspruch 1 formuliert ist, ist vor der Prüfung der Bestandsfähigkeit auszulegen (vgl. BGH GRUR 2001, 232, Ls. – Brieflocher).

Einer Auslegung bedarf im vorliegenden Fall die im Merkmal 2 enthaltene Formulierung „further disease or medical condition“. Hierbei ist aus Sicht des in Abschnitt I.4. definierten Fachmanns der technische Wortsinn der darin offenbarten Begriffe „disease“ und „medical condition“ nach dem Gesamtinhalt der Patentschrift zu ermitteln.

Zunächst entnimmt der Fachmann den Merkmalen 1 und 3 des Patentanspruchs 1, dass die in Frage kommenden Patienten an einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist, sowie an einer lokalen Infektion, die mit dem streitpatentgemäß verwendeten Antibiotikum behandelt wird, leiden. Zu der Ersterkrankung führt die Streitpatentschrift in der Beschreibung weiter aus, dass sie bereits manifestiert, d. h. klinisch erkennbar geworden ist, und/oder symptomatisch ist, mit anderen Worten bereits Symptome zeigt (vgl. NK1 Abs. [0031] Satz 1). Als Beispiele dafür zeigt die Streitpatentschrift u.a. Krebs, Diabetes und chronische gastrointestinale Erkrankungen auf (vgl. NK1 Abs. [0029]). Von einer lokalen Infektion, die anspruchsgemäß mit Antibiotika behandelt wird und damit für den Fachmann bakteriellen Ursprungs ist, weil ansonsten eine Antibiotikagabe keine adäquate Behandlung wäre, spricht die Streitpatentschrift bei allen Infektionen, die weniger schwerwiegend als eine Sepsis sind. Als Beispiele dafür werden u.a. Infektionen in der Mundhöhle, in Wunden, an den Atemwegen genannt (vgl. NK1 Abs. [0023] und [0024]).

Fraglich ist daher, ob sich die im Merkmal 2 angeführte Zustandsbeschreibung „further disease or medical condition“ zwingend auf eine weitere (dritte) Erkrankung oder „nur“ auf weitere Beschwerden bzw. Symptome der lokalen Infektion gemäß Merkmal 1, die bisher noch nicht klinisch festgestellt worden sind, bezieht. Gegen eine dritte Erkrankung sprechen die Ausführungen in Spalte 3 Z. 1 bis 5 der Streitpatentschrift, denen zur Folge die weitere Erkrankung oder die weiteren medizinischen Beschwerden entweder mit einer lokalen Infektion zusammenhängen können oder die lokale Infektion das Risiko einer Ansteckung oder des Erwerbs der weiteren Krankheit erleichtern, beschleunigen oder erhöhen kann. Für eine dritte Erkrankung spricht dagegen die mehrfach in der Streitpatentschrift zu

findende Definition einer fehlenden Manifestation und Symptomatik, beides Begriffe, die der Fachmann eng mit der Beschreibung einer Erkrankung verbindet (vgl. NK1 Sp. 2 Z. 55 bis Sp. 3 Z. 1, Abs. [0010], [0014] und [0040]). Explizite Beispiele für die Zustandsbeschreibung, die für deren Auslegung dienlich wären, werden im Gegensatz zur Ersterkrankung und zur lokalen Infektion in der Streitpatentschrift nicht offenbart. Im zweiten Satz des Absatzes [0031] der Streitpatentschrift wird jedoch die Definition der fehlenden Manifestation und/oder Symptomatik explizit noch einmal wiederholt und zusätzlich ausgeführt, dass sich die Zustandsbeschreibung „further disease and medical condition“ auf eine Krankheit bezieht (relates to a disease). Damit sind die beiden Begriffe „disease“ und „medical condition“ – gleichsam als Synonyme in einer Tautologie – als Krankheit im Sinne einer dritten Erkrankung neben der Ersterkrankung gemäß Merkmal 3 und der lokalen Infektion nach Merkmal 1 zu verstehen, wobei sich die dritte Erkrankung dadurch auszeichnet, dass sie im Gegensatz zu der Ersterkrankung gemäß Merkmal 3 noch nicht manifestiert und/oder noch nicht symptomatisch ist. Mit anderen Worten umfasst die Formulierung „further disease and medical condition“ somit keine weiteren, bisher nicht beobachteten Symptome der lokalen Infektion im Sinne einer Verschlimmerung dieser Erkrankung.

2. Der Gegenstand des Streitpatents ist so ausreichend offenbart, dass der Fachmann ihn ausführen kann.

Eine Erfindung ist ausführbar, wenn ein Fachmann anhand der Angaben in der Anmeldung bzw. Patentschrift unter Einsatz seines Fachwissens in der Lage ist, die offenbarte technische Lehre praktisch zu verwirklichen und zugleich das technische Ergebnis, d.h. die angestrebte medizinische Wirkung zu erzielen (vgl. Schulte PatG, 10. Aufl., § 34 Rn. 349 Punkt a)). Der Einwand, die Ausführbarkeit sei vorliegend nicht gegeben, weil die beanspruchte Wirkung der Antibiotikabehandlung zur Prävention einer weiteren Erkrankung als bloße Spekulation anzusehen sei, die weder in der Beschreibung noch in den Ausführungsbeispielen belegt sei, kann nicht greifen. Aus dem Gesamtinhalt der Streitpatentschrift ergibt sich vielmehr eine medizinisch wirksame und damit ausführbare Lehre.

So wird das verwendete Antibiotikum im Absatz [0058] des Streitpatents sowohl definiert als auch mit Beispielen belegt. Die Definition, dass es sich dabei um eine chemische Substanz handelt, die die Fähigkeit besitzt, das Wachstum von Mikroorganismen zu hemmen und diese zu töten, gibt dem Fachmann dabei die eindeutige Lehre, dass das Streitpatent diesen Begriff in fachüblicher Weise verwendet. Nach Merkmal 1 soll mit dem Antibiotikum eine lokale Infektion behandelt werden. Dem Fachmann sind Antibiotika zur Behandlung derartiger Infektionen geläufig, so dass er keine Probleme hat, geeignete Substanzen bei der Nacharbeitung aufzufinden. Da die Patienten nach Merkmal 3 eine Ersterkrankung haben, wird der Fachmann dabei selbstverständlich in fachüblicher Weise beachten, dass das ausgewählte Antibiotikum die Wirkung der Medikation für die Ersterkrankung nicht oder möglichst wenig beeinträchtigt. Als weiteres gibt der Patentanspruch 1 dem Fachmann die Anweisung, bei einem PCT-Spiegel zwischen 0,02 und 0,25 ng/ml das Antibiotikum zu verabreichen. Im Streitpatent erhält er dazu ausreichende Angaben, wie er den PCT-Spiegel in diesem Bereich messen kann (vgl. NK1 Abs. [0042] bis [0049]), wobei als Proben insbesondere Blut-, Serum oder Plasmaproben von Patienten zu untersuchen sind (vgl. NK1 Abs. [0032]). In den Beispielen werden zudem explizite Testverfahren für die Bestimmung des PCT-Spiegels in diesem Bereich angegeben (vgl. NK1 Sp. 12 Z. 9 bis 14 und Abs. [0063]).

Desweiteren gibt das Streitpatent im Abs. [0024] als Beispiel für eine lokale Infektion gemäß Merkmal 1 eine Infektion der Atemwege an. Für den Fachmann – hier insbesondere der Mediziner im zuständigen Team – gehört es zum allgemeinen Fachwissen, dass unbehandelte bakterielle Infektionen der Atemwege insbesondere bei Patienten, die bereits eine manifestierte Ersterkrankung wie z. B. Krebs, Diabetes oder chronische gastrointestinale Erkrankungen aufweisen, leicht zu Lungenentzündungen führen können, die wiederum häufig in einer Sepsis enden (vgl. gutachtlich NK12 u.a. S. 451 „Summary“ li. Sp. Satz 4, S. 458 li. Sp. vorle. Abs. Satz 1). Die Sepsis ist aber explizit im Streitpatent als Beispiel für eine lokale Infektion ausgeschlossen (vgl. NK1 Abs. [0023]). Da die Sepsis als infektiöse Erkrankung auch nicht unter die streitpatentgemäße Definition der Ersterkrankung fällt, klassifiziert sie der Fachmann daher im streitpatentgemäßen Sinn als

weitere Erkrankung („further disease“). Somit mag zwar das Streitpatent kein explizites Ausführungsbeispiel für die Prävention einer weiteren Erkrankung aufzeigen. Durch die beispielhafte Bezugnahme auf bakterielle Infektionen der Atemwege als lokale Infektion, die streitpatentgemäß durch Antibiotika behandelt wird, und die Abgrenzung der Sepsis von den lokalen Infektionen ergibt sich aber für den Fachmann eindeutig die Prävention der weiteren Erkrankung „Sepsis“ als streitpatentgemäße Lehre, so dass bei Befolgung der Therapievorschrift gemäß Merkmal 4 die im Streitpatent angestrebte medizinische Wirkung erzielbar ist.

Der Vortrag, dass nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts für die Ausführbarkeit von Ansprüchen, die auf eine zweite medizinische Verwendung gerichtet sind, nicht nur die stoffliche Zusammensetzung des Wirkstoffs (hier: ein Antibiotikum) in ausführbarer Weise sondern auch die Eignung für die beanspruchte Behandlung plausibel offenbart sein müsse, führt zu keiner anderen Sachlage. Denn die Forderung nach einer plausiblen Offenbarung, d. h. dass vorliegend im Streitpatent die zweite medizinische Indikation als „erfolgreich zu behandelnd“ offenbart sein muss, bedeutet nicht, dass eine schon „erfolgreich behandelte Krankheit“, also eine am kranken Menschen bereits erprobte Anwendung des Stoffs nachgewiesen sein muss. Hierfür reicht vielmehr aus, dass der Fachmann auf Grund des in der Streitpatentschrift geschilderten medizinisch fundierten Zusammenhangs zwischen der Anwendung des Stoffs und der durch ihn erreichten Wirkung in Bezug auf die Prävention einer dritten Erkrankung den angestrebten Erfolg erwarten kann. Dazu sind keine experimentellen Daten in der Streitpatentschrift erforderlich.

Die Argumentation, dass die angebliche Erfindung hinsichtlich der Merkmale 1 und 3 nicht über die gesamte beanspruchte Breite ausführbar sei, da es fraglich sei, ob tatsächlich bei allen Patienten mit einer beliebigen Ersterkrankung, die keine Infektion ist, bei der PCT-Konzentration gemäß Merkmal 4 die Behandlung einer lokalen Infektion mit Antibiotika angezeigt sei, steht der Ausführbarkeit ebenfalls nicht entgegen. Eine hundertprozentig erfolgreiche Behandlung im streitpatentgemäßen Sinn ist für die Ausführbarkeit nicht erforderlich (vgl. Schulte PatG,

10. Aufl., § 34 Rn. 351 b). Vorliegend haben die Klägerinnen zudem lediglich behauptet, dass das Antibiotikum nicht über die gesamte beanspruchte Breite für die streitpatentgemäße Verwendung geeignet sei, ohne dies insbesondere mit entsprechenden Versuchsmaterial glaubhaft zu belegen. Die in diesem Zusammenhang erfolgten Verweise auf den Stand der Technik, wonach z. B. die optimalen PCT-Werte in Abhängigkeit vom klinischen Setting, Komorbiditäten sowie Ort und Ausmaß der Infektion variierten oder die PCT-Werte von gesunden Menschen in Abhängigkeit vom verwendeten PCT-Test im PCT-Wertebereich gemäß Merkmal 4 lägen, können eine mangelnde Ausführbarkeit jedoch nicht begründen. Denn dem Fachmann sind die grundsätzlichen Probleme der PCT-Tests sowie die diese Tests beeinflussenden Parameter bekannt, so dass er diese sowohl bei der Auswahl eines geeigneten Tests als auch bei der Durchführung der Messung sowie bei der Auswertung und Umsetzung der Messergebnisse in der klinischen Praxis berücksichtigt.

Soweit vorgetragen wird, dass das Merkmal 4, welches die Verabreichung des Antibiotikums erfordert, wenn der PCT-Spiegel in einer Probe des Patienten zwischen 0,02 und 0,25 ng/ml liegt, einerseits als Konzentrationsbereich, innerhalb dessen das Antibiotikum zu verabreichen sei, und andererseits als Schwellenwert verstanden werden könne, bei dessen Überschreiten das Antibiotikum verabreicht werden solle, so dass dieses Merkmal „doppeldeutig bzw. unklar“ definiert sei, was zu Problemen bei der Ausführbarkeit führe, kann dies zu keiner anderen Sachlage führen. Denn bei diesem Merkmal handelt es sich gemäß den Angaben der Streitpatentschrift um eine eindeutige therapeutische Handlungsanweisung, nach der bei einem PCT-Wert im Bereich von 0,02 bis 0,25 ng/ml in einer Blut-, Serum- oder Plasmaprobe eines Patienten das Antibiotikum zur Behandlung einer lokalen Infektion und Prävention einer weiteren Erkrankung verabreicht werden soll (vgl. NK1 Abs. [0008], [0010] und [0055]). Zudem wird ihm im Beispiel 1 des Streitpatents offenbart, dass bei verschiedenen Ersterkrankungen, die durch unterschiedliche Fachärzte behandelt werden, 66,7 % der Patienten einen PCT-Level $> 0,017$ ng/ml aufweisen. Damit erkennt der Fachmann die im Anspruch 1 unabhängige von der Ersterkrankung angegebene Untergrenze des PCT-Spiegels

von 0,02 ng/ml als signifikant an, da ausgehend von dieser Untergrenze mehr als zwei Drittel der Patienten mit einer Ersterkrankung erfasst werden.

3. Das Streitpatent nimmt die Prioritäten der Patentanmeldungen NK5 und NK6 zu Unrecht in Anspruch. Denn Nachanmeldung und frühere Anmeldung müssen dieselbe Erfindung betreffen, d. h. die in Anspruch genommene Priorität kann nur anerkannt werden, wenn der Fachmann unter Berücksichtigung des allgemeinen Fachwissens den Anspruchsgegenstand unmittelbar und eindeutig der Voranmeldung entnehmen kann (vgl. Busse PatG 8. Aufl., § 41 Rn. 29). Vorliegend betreffen die NK5 und NK6 jeweils die Risikostratifizierung von Patienten mit schweren Herzkrankheiten. In NK5 wird eine Prognose für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit erstellt und in NK6 das Risiko bezüglich eines negativen Ausgangs bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom prognostiziert. Beide Druckschriften verwenden dabei PCT als prognostischen Marker (vgl. NK5 Anspruch 1, S. 1 Abs. 1, S. 2 vorle. Abs.; vgl. NK6 Ansprüche 1, 2, S. 1 Abs. 1, S. 5 Abs. 1). Allerdings werden weder in NK5 noch in NK6 Patienten mit Antibiotika behandelt. In NK6 fällt das Wort „Antibiotikum“ kein einziges Mal und in NK5 wird es nur im Zusammenhang mit der Darlegung des Standes der Technik erwähnt (vgl. NK5 S. 4 Abs. 2). Zudem wird in beiden Prioritätsdokumenten weder die Behandlung einer lokalen Infektion noch die Behandlung einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden angesprochen. Auch der im Anspruch 1 des Streitpatents angegebene PCT-Konzentrationsbereich ist weder in NK5 noch in NK6 offenbart. Damit offenbaren die Voranmeldungen NK5 und NK6 eine andere technische Lehre als das Streitpatent, so dass deren Priorität vom Streitpatent nicht in Anspruch genommen werden kann und die Dokumente NK9 und NK17 jeweils vorveröffentlichten Stand der Technik darstellen. Diese Dokumente sind daher sowohl bei der Prüfung der Neuheit als auch bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zu berücksichtigen.

4. Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 erweist sich gegenüber dem Inhalt der Druckschriften NK9, NK12 oder NK17 als neu.

4.1 Die NK9 offenbart ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungsreaktionen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz mittels PCT-Bestimmung und damit verbunden die Steuerung einer Antibiotikatherapie (vgl. NK9 Ansprüche 1, 17, S. 1 Abs. 1, S. 4 Z. 5 bis 9, S. 8 Z. 3 bis 16). Als PCT-Schwellenwert gibt NK9 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml an, wobei in einem Bereich von 0,01 ng/ml bis 1 ng/ml gemessen wird (vgl. NK9 Anspruch 3, S. 7 Z. 9 bis 13). Damit sind aus NK9 die Merkmale 1, 3 und 4 bekannt. Demgegenüber fehlt jedoch die unmittelbare und eindeutige Offenbarung der Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden gemäß Merkmal 2, welche noch nicht manifestiert ist/sind. Die von den Klägerinnen diesbezüglich herangezogene Zitatstelle im die Seiten 8 und 9 übergreifenden Absatz der NK9 bezieht sich zwar auf die Prophylaxe einer Infektion oder der Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge, wobei der Fachmann unter der Prophylaxe die Verhütung bzw. Vorbeugung einer Krankheit versteht. Allerdings wird dadurch lediglich die vorbeugende Behandlung der bereits zuvor angesprochenen lokalen Infektion, nicht aber die Behandlung einer dritten Erkrankung gelehrt. Eine Prävention möglicher Folgeerkrankungen der lokalen Infektion, wie z.B. einer Pneumonie in Folge einer Bronchitis, ist dieser Textpassage somit nicht unmittelbar und eindeutig zu entnehmen.

Der Einwand, dass es dem Fachmann bekannt sei, dass eine Pneumonie mit einem hohen Risiko für eine Sepsis verbunden sei, weshalb die Antibiotikabehandlung der Pneumonie gemäß NK9 zwangsläufig auch die Prävention einer Sepsis als noch nicht manifestierte weitere Erkrankung bewirke und somit die NK9 den Streitgegenstand vorwegnehme, kann nicht durchgreifen. Denn die Neuheit bei einem Stoffanspruch gemäß Art. 54 Abs. 4 und 5 EPÜ entfällt nur dann, wenn der Stoff schon gezielt zur Behandlung dieser Erkrankung oder ihrer Symptome eingesetzt wurde bzw. seine Eignung für diesen Zweck erkannt wurde. Fehlt es an dieser Erkenntnis, ist eine medizinische Indikation bei bekannten Wirkstoffen neu, auch wenn diese Wirkung infolge der Verabreichung bei anderen Erkrankungen in der Vergangenheit bereits eingetreten ist, ohne erkannt zu werden. Dass die Wirkung schon zwangsläufig eingetreten sein muss, berührt wegen der fehlenden

Kenntnis die Schutzfähigkeit nicht (vgl. Benkard PatG 11. Aufl., § 3 Rn. 384). In NK9 ist eine Behandlung bzw. eine Prophylaxe von Folgeerkrankungen der Herzinsuffizienz und/oder der Infektion oder Entzündungserkrankung der Lunge und Atemwege an keiner Stelle thematisiert. Auch die Erwähnung der Sepsis in der Einleitung der NK9 ändert daran nichts, weil dort lediglich ausgeführt wird, dass die PCT-Bestimmung zur Abgrenzung einer bakteriellen Sepsis von anderen Krankheitsursachen im Stand der Technik bekannt ist und somit kein Bezug zur Lehre der NK9 besteht (vgl. NK9 S. 4 Z. 14 bis 17). Die NK9 beschäftigt sich demgegenüber mit der Diagnose und der kosteneffizienten Behandlung der Lungen- und Atemwegserkrankungen bei Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden (vgl. NK9 S. 1 Abs. 1, S. 4 Z. 5 bis 12, S. 6 le. Abs.). Damit fehlt dem Fachmann die unmittelbare und eindeutige Erkenntnis, dass mit der Anwendung von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen und Entzündungserkrankungen der Lunge und der Atemwege mit assoziierter Herzinsuffizienz gemäß NK9 zugleich eine Prävention von Folgeerkrankungen bewirkt wird. Die Einbeziehung der Prävention einer Sepsis in die Lehre der NK9 wäre demzufolge eine unzulässige Ergänzung der Offenbarung dieser Druckschrift durch das Fachwissen (vgl. BGH GRUR 2009, 382, Ls. 2 – Olanzapin).

4.2 Die Druckschrift NK12 offenbart, dass bei Patienten mit COLD (im deutschen Sprachgebrauch ist die Abkürzung COPD = chronic obstructive pulmonary disease/ chronisch obstrusive Lungenerkrankung gebräuchlich und wird daher im Folgenden verwendet) und akuten Exazerbationen (= plötzlich auftretende Verschlimmerung einer chronischen Erkrankung) bei einem PCT-Schwellenwert von $< 0,1$ ng/ml die Antibiotikagabe empfohlen wird (vgl. NK12 S. 455 re. Sp. erster vollst. Abs.). Dabei dürften COPD und die akuten Exazerbationen zwei verschiedene Krankheiten darstellen, wobei COPD die Ersterkrankung ist, die in der Regel keine Infektion ist, da die Hauptursache der COPD das Zigarettenrauchen oder das Passiv-Rauchen darstellt (vgl. NK14 S. 2 Kap. „COPD: Ursachen und Risikofaktoren“). Für die Unterscheidung als eigenständige Krankheiten spricht u.a., dass das Auftreten von akuten Exazerbationen gemäß der Definition in VP3 eine Änderung der Medikation zur Folge hat (vgl. VP3 S. 398S Abstract le. Satz). Allerdings kann

eine letztendliche Entscheidung darüber, ob es sich dabei um zwei verschiedene Krankheiten handelt dahin gestellt bleiben, weil in NK12 nicht wie im Anspruch 1 des Streitpatents drei verschiedene Krankheiten behandelt werden. Denn die akuten Exazerbationen gemäß NK12 stellen entweder eine lokale Infektion oder eine weitere Erkrankung im streitpatentgemäßen Sinn dar, so dass in jedem Fall die Prävention einer dritten Erkrankung fehlt (vgl. II.1.). Auch der Hinweis in der Zusammenfassung und den Schlussfolgerungen der NK12 darauf, dass Infektionen der unteren Atemwege die Hauptursache für Sepsis darstellen, ändert daran nichts (vgl. NK12 S. 451 „Summary“ Satz 4, S. 458 „Conclusions“ li. Sp. Abs. 2 Satz 1). Denn der Fachmann erhält aus dieser Aussage keine unmittelbare und eindeutige Offenbarung dafür, dass durch die Antibiotikagabe bei akuten Exazerbationen bei COPD-Patienten zugleich eine Sepsis verhindert werden soll, weil die NK12 im Zusammenhang mit akuten Exazerbationen und COPD-Patienten die Möglichkeit der Ausbildung einer Sepsis nicht thematisiert.

4.3 Die NK17 beschreibt die Verwendung von Biomarkern und insbesondere von PCT zur Diagnose von Blutstrominfektionen (vgl. NK17 Titel). Dabei weist sie auf immungeschwächte Patienten hin, bei denen durch die PCT-Analyse mit einer früheren und gezielteren Antibiotikabehandlung begonnen und so das Risiko einer Sepsis (= weitere Erkrankung) verringert werden kann (vgl. NK17 Abstract Satz 5 und 6). Dazu gibt diese Druckschrift in der Figur 1 einen Algorithmus zur Therapiesteuerung für eine PCT-geleitete Antibiotikabehandlung von fiebrigen Patienten vor. Dieser Algorithmus lehrt einen Schwellenwert von 0,25 µg/L (= 0,25 ng/ml), bei dessen Überschreiten eine bakterielle Infektion angenommen und eine Antibiotikagabe empfohlen wird (vgl. NK17 S. S18 Fig. 1 Strang 1 und 2 von rechts). Desweiteren kann gemäß dem Algorithmus eine Antibiotikagabe auch bei einem PCT-Wert von 0,1 bis 0,25 ng/ml in Betracht gezogen werden, wenn unter anderem eine schwere Komorbidität, eine lokalisierte Infektion, wie z.B. ein Abszess oder ein Empyem (= eine Eiteransammlung), oder eine Immunschwäche vorliegt (vgl. NK17 S. S18 Fig. 1 Strang 2 von links). Allerdings ist der Figur 1 keine Angabe hinsichtlich einer Ersterkrankung gemäß Merkmal 3, die keine Infektion ist,

da Fiebrigkeit stets eine Infektion voraussetzt, zu entnehmen, so dass sich das Streitpatent von der Lehre der NK17 jedenfalls in diesem Merkmal unterscheidet.

Auch der Hinweis der NK17 auf die COPD-Patienten der ProCOLD-Studie sowie auf Patienten mit neutropenischem Fieber führt zu keiner neuheitsschädlichen Offenbarung des Streitgegenstands. In der ProCOLD-Studie wurde der Algorithmus gemäß Figur 1 bei Patienten mit akuten Exazerbationen der COPD untersucht (vgl. NK17 S. S18 li. Sp. Abs. 2 Satz 1 i. V. m. li. Sp. le. vollst. Satz). Dabei stellen gemäß der Darstellung in NK17 die akuten Exazerbationen der COPD die voraussetzende Erkrankung dar. Akute Exazerbationen der COPD können dabei eine infektiöse oder eine nicht infektiöse Ätiologie haben (vgl. VP2 S. 1153f. Kap. „Aetiologies of AECOPD“). Allerdings finden sich in der NK17 keine Angaben darüber, welche Ätiologie die akuten Exazerbationen der COPD in den Patienten der ProCOLD-Studie gehabt haben. Damit zeigt die NK17 durch die Bezugnahme auf die ProCOLD-Studie nicht unmittelbar und eindeutig auf, dass die Patienten dieser Studie an einer Ersterkrankung leiden, die keine Infektion ist, und zugleich eine lokale Infektion aufweisen. Dasselbe gilt für den Hinweis der NK17 auf Patienten mit neutropenischem Fieber. Denn bei der Diskussion des neutropenischen Fiebers verweist die NK17 selbst darauf, dass dessen Entstehen sowohl bakteriellen Ursprungs sein kann, als auch eine andere Ätiologie haben kann. Daher ist es schwierig, einen viralen oder bakteriellen Ursprung zu unterscheiden. Aus diesem Grund wird eine nicht-bakterielle Ätiologie üblicherweise nur bei einem Fehlschlagen einer Antibiotikatherapie vermutet (vgl. NK17 S. S20 li. Sp. erster bis dritter vollst. Satz). In den folgenden Absätzen beschäftigt sich die NK17 mit verschiedenen Biomarkern einschließlich PCT und deren Signifikanz bei der Bestimmung bakterieller Infektionen in Patienten mit neutropenischem Fieber (vgl. NK17 S. S20 li. Sp. Abs. 2 bis S. S21 re. Sp. Abs. 1). Aus diesen Ausführungen erhält der Fachmann wiederum keine unmittelbare und eindeutige Offenbarung dafür, dass die Patienten mit neutropenischem Fieber an einer Grunderkrankung, die keine Infektion ist, und zugleich an einer lokalen Infektion leiden.

Der Einwand, dass durch den Hinweis auf eine allgemeine schwere Komorbidität in der zweiten Spalte des Algorithmus' der Figur 1 unterschiedliche Erkrankungen aufgezeigt würden und von der Komorbidität somit auch nicht infektiöse Erkrankungen erfasst sein müssten, weshalb die NK17 auch Ersterkrankungen gemäß Merkmal 3 offenbare, führt ebenfalls zu keiner anderen Sachlage. Zwar versteht der Fachmann unter einer Komorbidität das Vorkommen von zwei oder mehr diagnostisch unterscheidbaren Krankheiten nebeneinander bei einem Patienten, ohne dass eine ursächliche Beziehung zwischen diesen bestehen muss (vgl. NK18, Stichwort „Komorbidität“). Allerdings bedeutet dies nicht, dass bei einer schweren Komorbidität eine der (mindestens) zwei unterschiedlichen Erkrankungen keine infektiöse Ätiologie haben muss, wenn die andere eine Infektion ist. Davon abgesehen, dass Infektionen mit unterschiedlichen Bakterienstämmen und daraus resultierende unterschiedliche bakterielle Infektionen bei gleichzeitigen Auftreten unter den Begriff Komorbidität fallen, ist der Begriff Infektion“ im Merkmal 3 allgemein gehalten, so dass der Fachmann darunter auch Infektionen von Viren, Pilzen oder nicht bakteriellen Parasiten versteht. Damit zeigt der Begriff „schwere Komorbidität“ nicht unmittelbar und eindeutig eine Ersterkrankung auf, die keine Infektion ist.

Die Argumentation, dass in NK17 dieselbe Behandlung an derselben Patientengruppe mit demselben Wirkstoff wie im Streitpatent erfolge, weshalb nach der *Memantin*-Rechtsprechung des BGH keine neue Lehre zum technischen Handeln begründet werde, kann nicht überzeugen. Da in NK17 eine Patientengruppe mit einer Ersterkrankung gemäß Merkmal 3 nicht unmittelbar und eindeutig offenbart ist, scheidet die Anwendbarkeit der *Memantin*-Rechtsprechung bereits daran, dass dem Streitpatent und der NK17 unterschiedliche Patientengruppen zugrunde liegen (vgl. BGH GRUR 2011, 999, Ls. – *Memantin*). Zudem sind bei der Prüfung der Patentfähigkeit von Stoffansprüchen gemäß Art. 54 Abs. 4 und 5 EPÜ die Verwendungs- bzw. medizinischen Indikationsangaben zu berücksichtigen. Gemäß der *Memantin*-Rechtsprechung erfordert die Beurteilung, ob der Gegenstand eines Patents durch eine Vorveröffentlichung neuheitsschädlich getroffen ist, die Ermittlung des Gesamtinhalts der Vorveröffentlichung. Maßgeblich ist, welche techni-

sche Information dem Fachmann dabei offenbart wird. Zu ermitteln ist deshalb, was der Fachmann der Vorveröffentlichung als den Inhalt der gegebenen Lehre unmittelbar und eindeutig entnimmt (vgl. BGH GRUR 2011, 999, Rn. 33 – Memantin). Dieser Linie folgend ist die NK17 nicht neuheitsschädlich, da dem Fachmann – wie oben gezeigt – aus deren Gesamtinhalt nicht die technische Information unmittelbar und eindeutig offenbart wird, die Handlungsanweisung gemäß der Figur 1 bei Patienten anzuwenden, die an einer Ersterkrankung leiden, die keine Infektion ist.

4.4 Weiterer als neuheitsschädlich in Betracht kommender Stand der Technik ist weder vorgetragen worden noch ersichtlich.

Ein Teil der zitierten Druckschriften offenbart zwar die Antibiotikagabe zur Behandlung einer lokalen Infektion, wie z. B. einer Infektion der unteren Atemwege. Diese Dokumente beschäftigen sich aber mit PCT-Werten, die über 0,25 ng/ml liegen. Die übrigen Dokumente betreffen das Erteilungsverfahren des Streitpatents vor dem Europäischen Patentamt und die Dokumentation von Fachwissen bezüglich dem PCT-Test und verschiedener Erkrankungen wie Immunschwäche, Sepsis, COPD, exazerbierte COPD oder Pneumonie. Ein streitpatentgemäß verwendetes Antibiotikum zur Behandlung einer lokalen Infektion und zur Prävention einer weiteren noch nicht manifestierten Erkrankung ist demzufolge keiner der weiteren Druckschriften zu entnehmen, sodass sich ein näheres Eingehen auf diese Druckschriften erübrigt.

5. Das streitpatentgemäß verwendete Antibiotikum gemäß dem erteilten Patentanspruch 1 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

5.1 Als geeigneter Ausgangspunkt erweist sich vorliegend die Druckschrift NK17, die sich mit der Vorbeugung der Entwicklung einer noch nicht manifestierten Sepsis bei einer bestehenden Infektion mit Hilfe von ultrasensitiven Biomarkern, insbesondere von PCT, beschäftigt (vgl. NK17 „Abstract“ und S. S22 li. Sp. Abs. 2). Dazu wird in der Figur 1 der NK17 angegeben, dass bei einem über 6 bis

24 Stunden anhaltenden PCT-Spiegel von 0,1 und 0,25 µg/L (= ng/ml) und gleichzeitig vorhandener lokalisierter Infektion, wie z. B. einem Abszess oder einem Empyem, eine Antibiotikagabe bei fiebrigen Patienten in Betracht zu ziehen ist (vgl. NK17 S. S18 Fig. 1 zweiter Strang von links, S. S17 re. Sp. vorle. vollst. Satz). Damit offenbart die NK17 die Merkmale 1, 2 und 4 des Anspruchs 1. Allerdings gibt die NK17 keine Anregung, eine Ersterkrankung gemäß Merkmal 3, also eine manifestierte Erkrankung, die keine Infektion ist, zu berücksichtigen.

Maßgeblich bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist, ob der Fachmann aus dem Stand der Technik eine Anregung erhalten hat, dort beschriebene Maßnahmen aufzugreifen und sie zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe zu verwenden. Dabei kann die Überlegung Bedeutung gewinnen, ob sich aus diesen Maßnahmen eine angemessene Erfolgserwartung für die Lösung des sich stellenden Problems ergab (vgl. BGH GRUR 2012, 803, Rn. 46 – Calcipotriol-Monohydrat). Übertragen auf die Lehre der NK17 bedeutet dies, dass der Fachmann keine angemessene Erfolgserwartung und damit keine Anregung beim Studium der NK17 erhalten hat, den Algorithmus der Figur 1 auf Patienten anzuwenden, die neben einer lokalen Infektion an einer Ersterkrankung leiden, die keine Infektion ist. Dies ist dadurch begründet, dass der Fokus der NK17 auf dem Auffinden von zuverlässigen Biomarkern zur Identifizierung von subklinischen Entzündungsstadien vor der Entstehung einer klinisch evidenten Sepsis bzw. von klinisch evidenten Blutstrominfektionen und damit auf Infektionskrankheiten liegt (vgl. NK17 „Abstract“, S. S17 li. Sp. Abs. 2 bis S. S17/S18 seitenübergr. Abs. und S. S22 „Summary“). Dass bei der in NK17 dafür vorgeschlagenen Handlungsanweisung eine manifestierte Grunderkrankung, die keine Infektion ist, eine Rolle spielen könnte, ergibt sich für den Fachmann dabei nicht. Einen derartigen Hinweis erhält er auch nicht aus der Offenbarung in der Figur 1, dass bei Vorliegen einer schweren Komorbidität und bei PCT-Werten zwischen 0,1 und 0,25 ng/ml eine Antibiotikagabe in Betracht zu ziehen ist (vgl. NK17 S. S18 Fig. 1 zweiter Strang von links), oder aus der Beschreibung zur Figur 2, in der für immunschwache Patienten auf eventuell niedrigere cut-off-Bereiche bei der PCT gesteuerten Antibiotikabehandlung hingewiesen wird (vgl. NK17 S. S20 Fig. 2

Figurenbeschreibung). Denn die NK17 weist an keiner Stelle auf Ersterkrankungen hin, die keine Infektion sind, sondern hat den Fokus – wie bereits ausgeführt – auf Infektionskrankheiten, die zu einer Sepsis führen können, so dass der Fachmann keinen Anlass hat, mit den Begriffen „schwere Komorbidität“ oder „Immunschwäche“ eine Ersterkrankung gemäß Merkmal 3 in Betracht zu ziehen. Bei den in NK17 im Zusammenhang mit der ProCOLD-Studie bzw. mit dem neutropenischen Fieber angesprochenen Krankheiten COPD und Neutropenie mag es sich um Erkrankungen handeln, die keine Infektion sind. Allerdings werden diese Erkrankungen in der NK17 nicht also solche herangezogen und untersucht, sondern in einer deutlich verschlimmerten Form, nämlich in Form von akuten Exazerbationen bei COPD bzw. von neutropenischen Fieber (vgl. NK17 S. S18 li. Sp. le. vollst. Satz und S. S19/ S20 seitenübergr. Abs.) –, die jeweils als eigenständige Erkrankungen angesehen werden (vgl. II.4.3 Abs. 2).

Auch die Argumentation überzeugt nicht, dass es für den Fachmann keine Veranlassung gegeben habe, Grunderkrankungen mit einer anderen Ätiologie als einer Infektion im Zusammenhang mit der Komorbidität bzw. Immunschwäche aus der Lehre der NK17 auszuschließen, weshalb der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nahe gelegen habe. Denn gemäß der BGH-Rechtsprechung kann das Auffinden einer neuen Lehre zum technischen Handeln nicht schon dann als nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend bewertet werden, wenn lediglich keine Hinderungsgründe zutage treten, von im Stand der Technik Bekanntem zum Gegenstand dieser Lehre zu gelangen, sondern diese Wertung setzt voraus, dass das Bekannte dem Fachmann Anlass oder Anregung gab, zu der vorgeschlagenen Lehre zu gelangen (vgl. BGH GRUR 2010, 407, Ls – einteilige Öse). Dementsprechend mag der Fachmann zwar nicht daran gehindert sein, Ersterkrankungen, die keine Infektion sind, bei der Handlungsanweisung gemäß der Fig. 1 der NK17 zu berücksichtigen, allerdings ist eine derartige Berücksichtigung durch den Offenbarungsgehalt der NK17 nicht nahegelegt. Denn fehlt es darin an einer konkreten Veranlassung, eine Ersterkrankung gemäß Merkmal 3, also eine manifestierte Erkrankung, die keine Infektion ist, tatsächlich in Betracht zu ziehen.

5.2 Ausgehend von NK17 benötigt der Fachmann somit weitere Anregungen, um in naheliegender Weise zum streitpatentgemäß verwendeten Antibiotikum zu gelangen.

Bei seiner Suche beachtet der Fachmann insbesondere die weiteren Dokumente NK9 und NK12.

Die NK9 stellt sich die Aufgabe, ein Verfahren zur Diagnose von Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz bereitzustellen (vgl. NK9 S. 6 le. Abs.). Zur Lösung schlägt diese Druckschrift die Bestimmung des Markers PCT im Bereich von 0,01 ng/mlg bis 1 ng/ml mit einem Schwellenwert von 0,03 ng/ml bis 0,06 ng/ml vor. Dieses Bestimmungsverfahren kann nach NK9 zur Therapiesteuerung einer Antibiotikabehandlung, einschließlich Prophylaxe, bei einer Infektion oder Entzündungserkrankung der Atemwege oder Lunge mit assoziierter Herzinsuffizienz verwendet werden (vgl. NK9 Ansprüche 1, 3, 17, 18, S. 7 Z. 2 bis 13, S. 8 Z. 13 bis 16 und S. 8 Z. 24 bis S. 9 Z. 6). Aus dieser Druckschrift erhält der Fachmann somit die Lehre, wie er bei der bekannten Komorbidität Herzinsuffizienz und Infektionen oder Entzündungserkrankungen der Atemwege und Lunge anhand von PCT-Werten Antibiotika früher und damit mit einer für die Patienten erheblich verbesserten Prognose einsetzen kann (vgl. NK9 S. 2 Z. 18 bis 20, S. 4 Z. 5 bis 12 i. V. m. S. 7 Z. 15 bis S. 8 Z. 1). Somit bekommt der Fachmann aus NK9 zwar eine Handlungsanweisung zur Behandlung oder Prophylaxe von Patienten mit einer lokalen Infektion (= Infektion der Atemwege oder Lunge), die zugleich eine Ersterkrankung aufweisen, die keine Infektion ist (= Herzinsuffizienz). Die NK9 richtet aber nicht das Augenmerk des Fachmanns auf die Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden gemäß Merkmal 3. Da sich somit die NK17 und die NK9 mit völlig unterschiedlichen Krankheitssituationen beschäftigen, führt auch deren Kombination nicht zum Patentgegenstand. Dies gilt im Übrigen auch, wenn man die NK9 als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit heranzieht.

Die Lehre der NK12 geht nicht über die Lehre der NK17 hinaus, weshalb der Fachmann auch bei einer Zusammenschau dieser beiden Druckschriften keine Anregung erhält, die Handlungsanweisung gemäß NK17 auch bei Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist, zu berücksichtigen. Die NK12 will den Einsatz von Antibiotika bei bakteriellen Infektionen reduzieren (vgl. NK12 S. 451 „Summary“ erster und vierter Satz; Kap. „ProCT as a tool to guide antimicrobial therapy in respiratory tract infections“ S. 454 li. Sp. Z. 12 bis 5 von unten, S. 455 re. Sp. 1e. Satz; Kap 458 „Conclusions“ li. Sp., Abs. 2 Satz 2). Sie hat daher sowohl mit der Entzündung der Atemwege die Behandlung einer lokalen Infektion als auch mit dem Hinweis auf die Sepsis als Folgeerkrankung von Atemwegsentzündungen eine weitere noch nicht manifestierte Erkrankung im Blickfeld. Dadurch erhält der Fachmann aber keinen Hinweis auf eine Antibiotikagabe zur Behandlung einer lokalen Atemwegsinfektion und Prävention von Sepsis im Zusammenhang mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist. Selbst die Bezugnahme der NK12 auf akute Exazerbationen bei COPD kann dies nicht anregen. Denn in dem entsprechenden Abschnitt der NK12 wird lediglich von COPD und den akuten Exazerbationen gesprochen, nicht aber von einer weiteren noch nicht manifestierten Erkrankung (vgl. NK12 S. 455 re. Sp. langer Abs. oben). Demgegenüber wird Sepsis als weitere Erkrankung nur im Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen (in NK12 als RTI abgekürzt) aufgezeigt. Einen Hinweis oder eine Veranlassung diese beiden Lehren in der NK12 zu verbinden, gibt die NK12 nicht.

5.3 Der Auffassung, dass das Streitpatent keinen Erfolg zeige, der nicht schon aus dem Stand der Technik gemäß NK17 oder NK9 bekannt sei, kann nicht zugestimmt werden. Der erteilte Patentanspruch 1 des Streitpatents ist ein Verwendungsanspruch der zweiten medizinischen Indikation im zweckgebundenen Produktformat gemäß Art. 54 Abs. 5 EPÜ. Gemäß der Rechtsprechung des BGH ist daher die im Anspruch definierte medizinische Verwendung bei der Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit zu berücksichtigen (vgl. BGH GRUR 2014, 461, Rn. 26 – Kollagenase I). Vorliegend sind in den Merkmalen 1 und 2 zwei medizinische Verwendungsangaben beansprucht, die beide in Zusammen-

schau mit der medizinischen Bedingung gemäß Merkmal 3 bei der Prüfung auf Patentfähigkeit zu beachten sind. Da aber weder aus NK17 noch aus NK9 oder aus einer Zusammenschau dieser beiden Druckschriften – wie oben gezeigt – das streitpatentgemäß verwendete Antibiotikum mit sämtlichen Merkmalen des Patentanspruchs 1 bekannt oder nahe gelegt ist, führt die streitpatentgemäße Lehre zwangsläufig zu einem anderen Erfolg als der Stand der Technik und beruht somit auf einer erfinderischen Tätigkeit.

5.4 Auch die weiteren, von den Parteien angeführten Dokumente veranlassen den Fachmann nicht, sich einem Antibiotikum zur Verwendung bei der Behandlung einer lokalen Infektion und zur Prävention einer weiteren Erkrankung oder weiterer medizinischer Beschwerden, die bisher noch nicht manifestiert sind, in einem Patienten mit einer Ersterkrankung, die keine Infektion ist, bei einem PCT-Spiegel zwischen 0,02 bis 0,25 ng/ml zu zuwenden.

Wie bereits in II.4.4 aufgezeigt, beschäftigen sich diese Dokumente mit Situationen, bei denen die PCT-Werte über 0,25 ng/ml liegen, oder sie betreffen das Erteilungsverfahren des Streitpatents vor dem Europäischen Patentamt oder die Dokumentation des allgemeinen Fachwissens bezüglich dem PCT-Test oder verschiedener Erkrankungen, wie Immunschwäche, Sepsis, COPD, exazerbierte COPD oder Pneumonie. Demzufolge liefern sie keine Anregungen, die dazu führen, dass der Fachmann in naheliegender Weise zu dem streitpatentgemäß verwendeten Antibiotikum hätte gelangen können.

6. Der erteilte Patentanspruch 1 hat daher Bestand. Mit ihm hat auch der weitere angegriffene Patentanspruch 2 Bestand, der auf eine vorteilhafte Ausführungsform des Antibiotikums nach Patentanspruch 1 gerichtet ist.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit folgt aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

V.

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 Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde.

Schramm

Münzberg

Hermann

Jäger

Wagner

Pr