

**Endbericht
„OKEM“**

ZE: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Universitätsmedizin Rostock Stempelstraße 13 18057 Rostock	Förderkennzeichen: 13GW0400A
Vorhabenbezeichnung: Patientenspezifische Vor-Ort-Funktionalisierung von Knochenersatzmaterialien mit antibiotischer Langzeitwirkung (OKEM)	
Laufzeit des Vorhabens:	01.07.2020 – 30.06.2024
Berichtszeitraum:	01.07.2020 – 30.06.2024

Teil I: Kurzbericht

Darstellung der ursprünglichen Aufgabenstellung sowie des wissenschaftlichen und technischen Stands, an den angeknüpft wurde

Das gemeinsame Projekt umfasste die Entwicklung und Erforschung von Knochenersatzmaterialien mit langfristiger antibiotischer Wirkung, die vor Ort funktionalisiert werden können und somit insbesondere bei septischen Fragestellungen Anwendung finden.

Ablauf des Vorhabens:

Natürlich, hier ist die umgeschriebene Version:

Das Projekt musste aufgrund eines Wechsels des Projektbearbeiters einmalig übertragen werden, was zu kurzen Verzögerungen im Projektablauf führte. Ursprünglich wurde das Projekt vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Jahr 2019 beantragt und später gestartet. Aufgrund mehrerer personeller Wechsel innerhalb des Forschungsbetriebs am UKE konnte eine erfolgreiche Projektbearbeitung nicht mehr garantiert werden, weshalb das Projekt an die UMR übertragen wurde. Die Corona-Pandemie führte zudem zu erheblichen zeitweiligen Einschränkungen in den Bearbeitungsmöglichkeiten, weshalb das Projekt letztendlich mehrfach verlängert werden musste. Dennoch konnte am Ende ein sehr gutes und marktfähiges Produkt entwickelt werden, das von der Firma entsprechend zertifiziert wird. Mit einer Markteinführung kann in etwa 3-5 Jahren gerechnet werden.

Wichtigste wissenschaftlich-technische Ergebnisse und Zusammenarbeit mit den Projektpartnern:

Das entwickelte Knochenersatzmaterial (KEM) mit antibiotischer Langzeitwirkung zeigte eine hohe Eignung für den Einsatz bei septischen Operationen. Im Vergleich zu kommerziell erhältlichen KEM erwies sich das neue Material als gleichwertig hinsichtlich seiner biokompatiblen Eigenschaften, wobei durch die antibiotische Wirkung klare Vorteile erzielt werden konnten. Die normkonforme Entwicklung und die erfolgreichen in vitro, ex vivo und in vivo Versuche bestätigten die Wirksamkeit und Sicherheit des Materials.

Die durchgeführten Zytotoxizitätsversuche zeigten, dass die Testmaterialien im Vergleich zur Negativkontrolle keine signifikanten Schäden verursachten und daher als nicht zytotoxisch bewertet werden können. Die Ergebnisse der mikroskopischen und kolorimetrischen Untersuchungen sind gut miteinander vergleichbar, was die Validität der Tests unterstreicht³.

Zusätzlich wurden systematische Untersuchungen zur geeigneten Kombination und Konzentration der relevanten Antibiotika durchgeführt, um die Wirksamkeit und erforderlichen Konzentrationen der

einzelnen Wirkstoffe zur Sicherstellung des antibakteriellen Effekts zu bestimmen. Diese Ergebnisse dienen der Ableitung konkreter Vorgaben zur Vermeidung nosokomialer Infektionen und zur Sicherstellung der besiedlungshemmenden Eigenschaft der Nano-strukturierten PEM-Oberfläche. Die erfolgreiche Entwicklung und Zertifizierung des Produkts sowie die geplante Markteinführung in etwa 3-5 Jahren unterstreichen die Eignung und das Potenzial des Projekts, einen bedeutenden Beitrag zur medizinischen Versorgung zu leisten.

Teil II: Eingehende Darstellung:

Ergebnisse im Rahmen der Projektarbeiten:

Arbeitspaket 1.3: Erforschung von klinischen Grundlagen und Anforderungen

Im voran gegangenen Berichtszeitraum wurden initial die klinischen Grundlagen und Anforderungen um das neue zu entwickelnde Knochenersatzmaterial (KEM) mit patientenspezifischer antibiotischer Vor-Ort-Langzeitwirkung untersucht.

In einem ersten Schritt wurde dabei der aktuelle Forschungsstand erneut gesichtet, zusammengefasst und mit den Partnern kommuniziert. Dabei wurde insbesondere der Funktions- und Anwendungskontext erfasst, kritisch diskutiert und ausgewertet.

Schwerpunkt war hierbei vor allem die Technik um die Vor-Ort-Verkapselung der Antibiotika mittels Polyelektrolyt-Multilayer-Beschichtung (PEM). Dabei wurden vor allem die Techniken Spray-, Dip- und Spin-Coating näher betrachtet und als mögliche Applikationsmöglichkeiten in Erwägung gezogen, dass diese vor allem einfach und zeitlich unkritisch anwendbar wären. Detaillierte Ausführungen dazu wurden mit den Projektpartnern in deren Zwischenberichten konzipiert.

Ein weiterer Schwerpunkt war die erneute Sichtung der geplanten Antibiotika-Wirkstoffe Gentamycin, Vancomycin, Rifampicin, Clindamycin, Daptomycin. Dabei wurde vor allem Vancomycin als Reserve-Antibiotikum als primär nicht zur Anwendung empfohlen gefiltert, wobei dennoch alle geplanten Antibiotika im Rahmen des Projektes seitens des Partners NMI verkapselt werden sollen.

Arbeitspaket 4.3: Schicht-Charakterisierung mit Biokompatibilität/Degradierbarkeit

Ausgehend von der Charakteristik der zu vermessenden Beschichtungsproben (u.a. Granulat, Plättchen sowie die PEM-beschichteten Knochenwürfeln) und etwaigen spezifischen Handhabungsanforderungen wurden geeignete Analyseverfahren für die Bestimmung von Zytokompatibilität und Hämokompatibilität erarbeitet. Die Verfahren wurden experimentell gegen etablierte Messansätze entsprechend EN ISO 10993-5/-12 (Zytokompatibilität) bzw. EN ISO 10993-4 (Hämokompatibilität) verifiziert. Gemäß Projektablauf, auch angepasst an die Corona-bedingten Verzögerungen, wurden als Basis unterschiedliche Knochenersatzmaterialien verschiedener Hersteller als Ergebnisvergleich auf zwei unterschiedlichen Zelllinien mit den Assays XTT (Viabilität) und LDH (Zellschädigung) geprüft.

XTT-Assay

Der XTT ist eine Vitalfärbung und den zytotoxischen Effekt eines Medizinproduktes oder Biomaterials wieder.

Dieser Test basiert auf der Umsetzung des gelben Tetrazoliumsalzes XTT zu einem wasserlöslichen, orangefarbenen Formazanprodukt durch Dehydrogenaseaktivität in den aktiven Mitochondrien der Zellen. Eine Abnahme der Anzahl lebender Zellen führt zu einer Abnahme der Gesamtaktivität mitochondrialer Dehydrogenasen, welche direkt mit der Abnahme der Menge an umgesetztem Formazan korreliert. Dies wird über die Messung der Absorption bestimmt.

Der Durchschnittswert der gemessenen Absorptionen der Negativkontrolle wird als 100% Zellvitalität angenommen. Die durchschnittlichen Messergebnisse der Proben und der Positivkontrolle werden in Bezug zur Negativkontrolle betrachtet.

LDH-Assay:

Der LDH-Assay gibt den Grad der Zellschädigung an, die durch die Exposition mit einem Medizinprodukt oder Biomaterial entsteht, und lässt Rückschlüsse auf das Irritationspotential des Produktes zu.

Der LDH-Assay basiert auf der Bestimmung der Enzymaktivität von Laktatdehydrogenase (LDH) im Zytoplasma, das aus zerstörten oder beschädigten Zellen freigesetzt wird und somit im Überstand (in vitro im Zellkulturmedium) nachweisbar ist. Es finden zwei Redoxreaktionen statt: Im ersten Schritt wird Laktat durch die Oxidoreduktase LDH zu Pyruvat oxidiert, während das Coenzym NAD⁺ durch die Übertragung von Wasserstoff (vom Substrat Laktat) zu NADH/H⁺ reduziert wird. Im zweiten Schritt transferiert der im Testreagenz enthaltene Katalysator Diaphorase Wasserstoff vom entstandenen

NADH/H⁺ auf das schwach gelbfarbene Tetrazolium-Salz INT (2-[4-Iodophenyl] -3-[4-nitrophenyl] -5-phenyltetrazoliumchlorid), welches dadurch zu dem rot gefärbten Formazan-Salz reduziert wird, während das NADH/H⁺ zu NAD⁺ oxidiert wird. Je höher der Grad der Zellschädigung ist, desto größer ist die Menge an freigesetztem LDH im Überstand (Medium). Diese Menge an LDH korreliert direkt mit der Menge an gebildetem Formazan-Salz und ist daher direkt proportional zur Anzahl geschädigter Zellen.

Der Durchschnittswert der gemessenen Absorptionen der Negativkontrolle wird als 100% Zellvitalität / 0% Zellschädigung angenommen. Die durchschnittlichen Messergebnisse der Proben und der Negativkontrolle werden in Bezug zur Positivkontrolle betrachtet. Die Ergebnisse spiegeln die Enzymaktivität wider.

Ausgehend von den Ergebnissen der Zytotoxizitätsversuche (**Abb. 1 – 6**) wurden folgende bekannte Materialien für das AP 9.3 zur Implantation, ebenfalls als Basisvergleich ausgewählt:

- Cerabone
- BegoOss
- MaxGraft
- Maxresorb inject

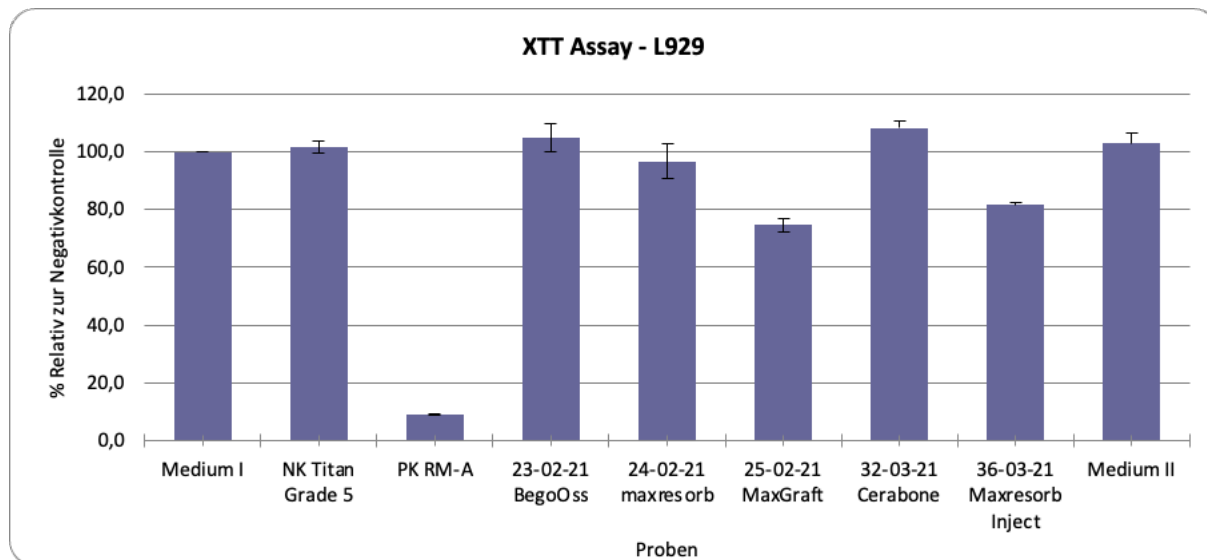


Abbildung 1: graphische Darstellung der Ergebnisse des XTT-Assays in L929-Zellen

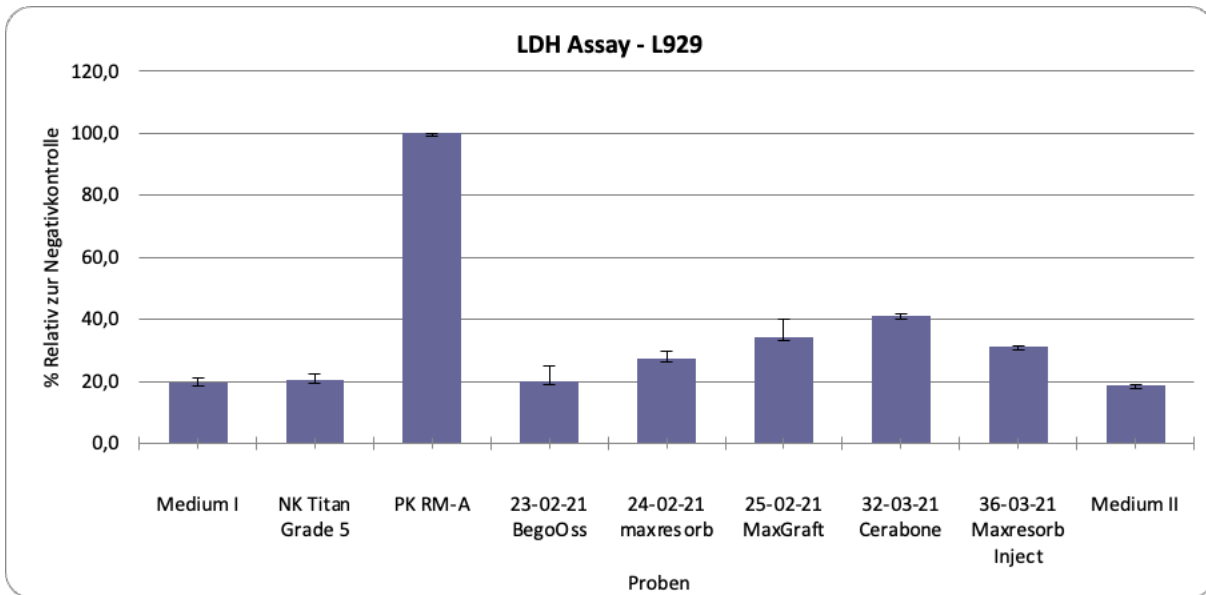


Abbildung 2: graphische Darstellung der Ergebnisse des LDH-Assays in L929-Zellen

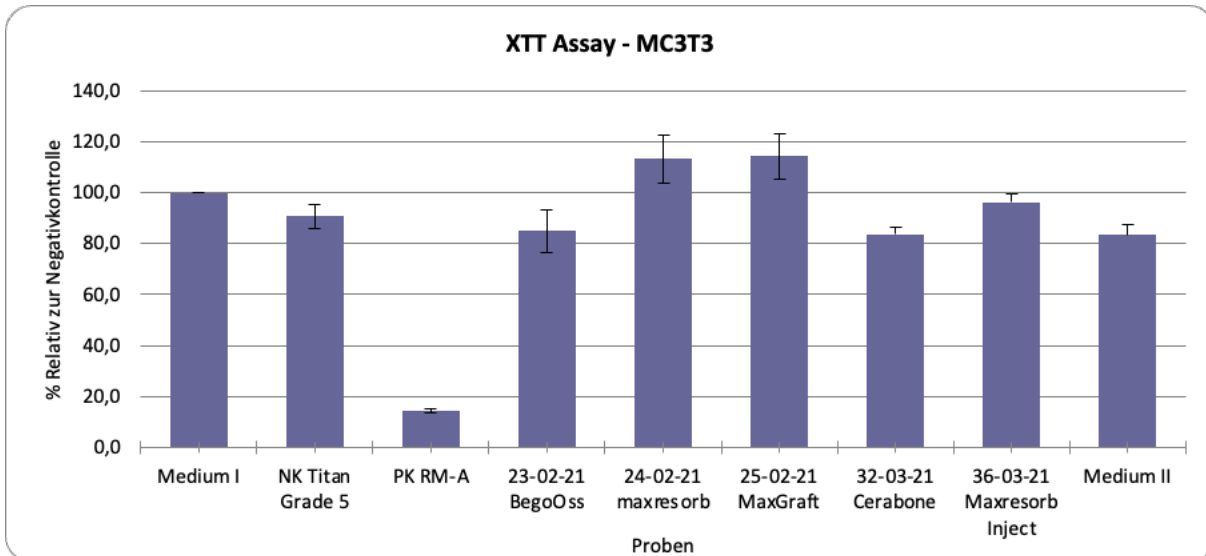


Abbildung 3: graphische Darstellung der Ergebnisse des XTT-Assays in MC3T3-Zellen

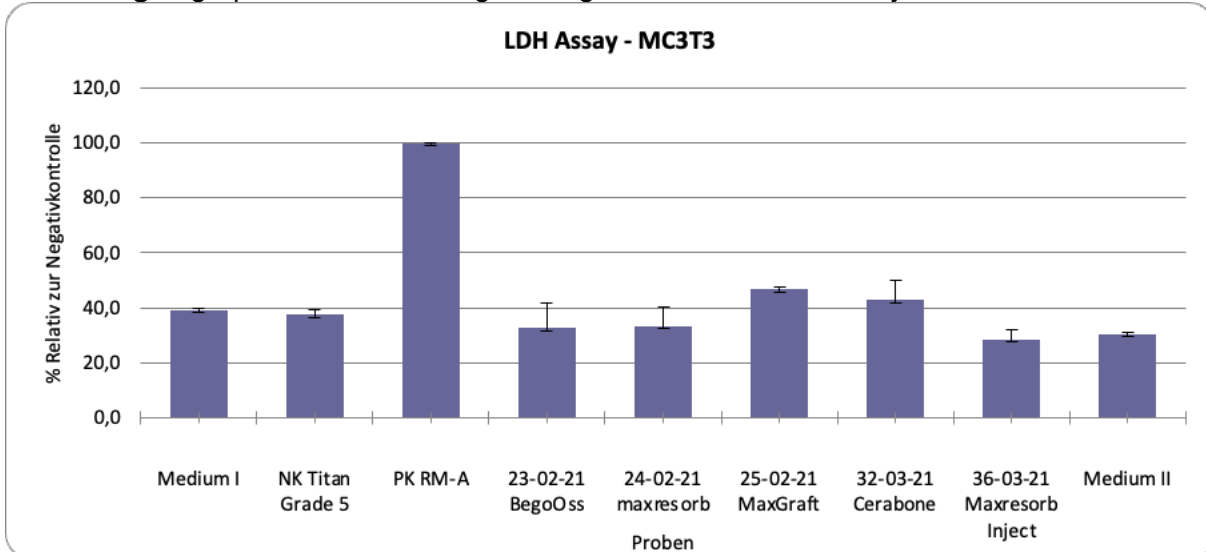


Abbildung 4: graphische Darstellung der Ergebnisse des LDH-Assays in MC3T3-Zellen

Die Testmaterialien wurden unter den Bedingungen, die in DIN EN ISO 10993-5:2009 beschrieben sind, getestet.

Die Extrakte der Testmaterialien, untersucht in L929- und MC3T3-Zellen, verursachten im Vergleich zur Negativkontrolle keine signifikanten Schäden und sind daher als nicht zytotoxisch zu bewerten.

Die gemessenen Ergebnisse der Negativ- und Positivkontrollen bestätigen die Eignung des Test-Systems. Die Ergebnisse der mikroskopischen und kolorimetrischen Untersuchungen sind gut miteinander vergleichbar. Daher ist der Test als valide zu betrachten.

Für grundlagenwissenschaftliche Versuche zur Immunreaktion wurden Makrophagen und Phagozytoseassays erarbeitet. Die daraus resultierenden Ergebnisse dienen der Konzeption eines Resorbierbarkeitsindex mit zugehörigem Bestimmungsverfahren. Aktuell befinden sich diese Arbeiten in der Durchführung.

Unter Einsatz der neuen Analyseverfahren werden Biokompatibilität und Degradierbarkeit von Polyelektrolyt-Multilayer-Ausführungen analysiert und die zu erwartenden Ergebnisse mit den Partnern diskutiert.

Arbeitspaket 8.3: In-Vitro-Modell und Erforschung Release-Charakteristik

In Abstimmung auf relevante Rahmenparameter des FuE-Kontextes (spezifisch zu betrachtende Antibiotika, Beschichtungscharakteristik, Probenausführungsmöglichkeiten) wurde ein Modellsystem erforscht, mit dem bakterielle Hemmung / Besiedelung unter Variation der Antibiotika-Konzentration differenziert untersucht werden kann.

Es wurden systematische Probeläufe zur Testung des Modellsystems und zur Bestimmung optimaler Prozessparameter (Eigenschaften des Mediums, Temperatur, Vorlaufzeiten etc.) durchgeführt. Die Ergebnisse dienen der Optimierung und detaillierten Definition des Modellsystems und seiner Anwendung.

Unter Verwendung des etablierten *in-vitro*-Modells und Einsatz von Polyelektrolyt-Multilayer-Proben der Projektpartner werden systematische Untersuchungen zur geeigneten *Kombination und Konzentration der relevanten Antibiotika* entsprechend vorliegendem Kontext durchgeführt (**Abb. 5, 6**). Die Ergebnisse dienen der Ableitung konkreter Vorgaben bezüglich Wirksamkeit und erforderlicher Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe zur Sicherstellung des antibakteriellen Effekts (letztlich: Vermeidung nosokomialer Infektionen) unter Berücksichtigung der besiedlungshemmenden Eigenschaft der Nano-strukturierten PEM-Oberfläche.

Dabei zeigte sich, dass die Kombination der beiden Antibiotika Gentamycin/Rifampicinsowohl auf mit PLGA beschichteten Knochersatzmaterialien, als auch ohne eine signifikante Hemmung gegenüber den beiden getesteten Bakterienstämmen nachgewiesen werden konnte. Die PLGA Beschichtung, als auch das Referenzmaterial (reines Knochersatzmaterial) wiesen keine antibiotische Wirkungen auf.

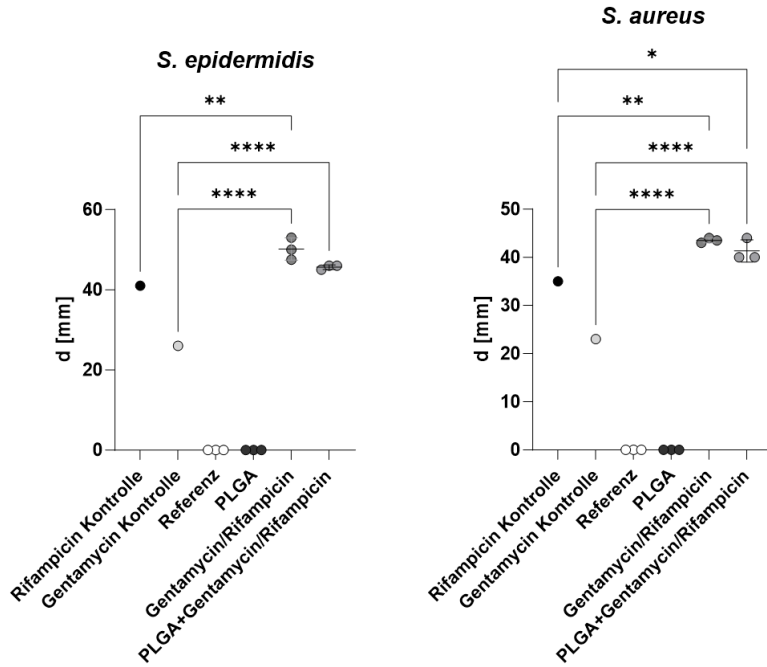


Abbildung 5: In-vitro Hemmung zweier typischer Bakterienstämme (*S. epidermidis* ATCC 12228 und *S. aureus* ATC29213) mit unterschiedlichen Antibiotika auf dem Knochenersatzmaterial maxresorb.

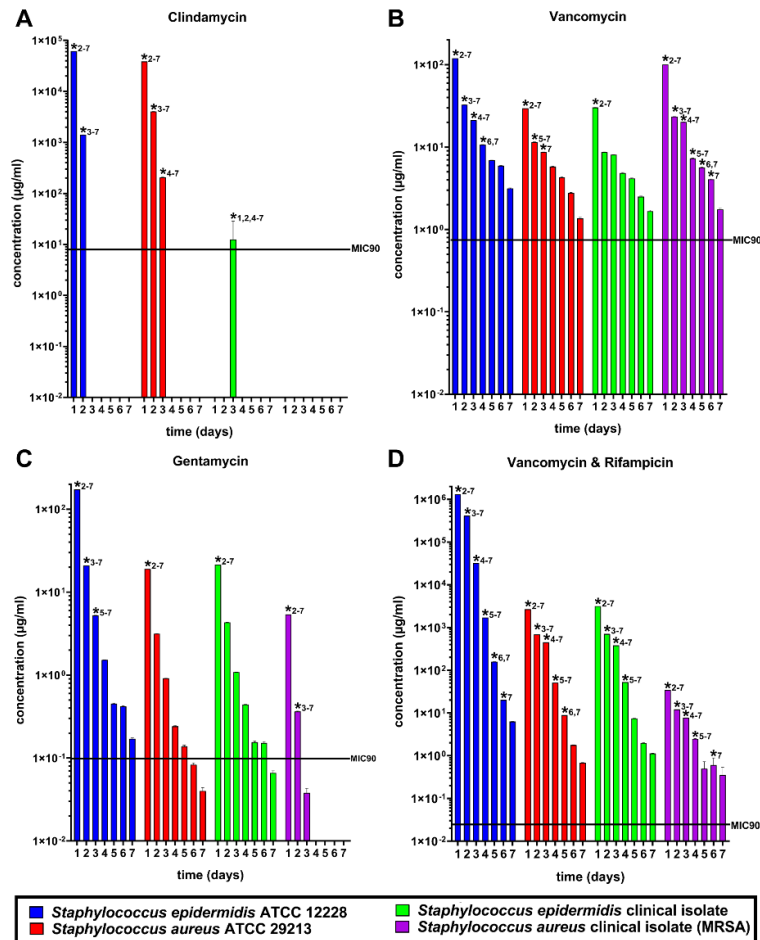


Abbildung 6: Übersicht über die Hemmung mit indirekter Release-Charakteristik zu unterschiedlichen Antibiotika in vitro auf unterschiedliche Bakterienstämme.

Arbeitspaket 9.3: Kleintierstudie

Aufgrund der Corona-Krise mussten die Implantationen auf Mitte 2022 verschoben werden, wurden aber dann erfolgreich durchgeführt, aufbereitet und digitalisiert. Aktuell läuft hierzu die Auswertung.

Bei der Studie wurden im Split-Design die Tibiae der Kaninchen New Zealand White Rabbit für die Zeiträume Tag 1, Tag 3 und 120 Tage mit den Testmustern sowie einer Kontrolle randomisiert implantiert. Dabei wurden 1-2 Prüfmuster gegenüber den unbeschichtet-unbeladenen Mustern getestet, wobei je experimenteller Gruppe n=8 (+2 Reserve) benötigt wurden. Insgesamt wurden knapp 40 Tiere + 10 in Reserve implantiert.

Zudem wurden 2023/2024 in erneuten Implantationen subkutan über die o.g. Zeiträume erneut Modifikationen der Antibiotika beschichteten Knochenblöcke implantiert, um eine Translation in die klinische Praxis gewährleisten zu können.

Bei der Explantation werden nun im Besonderen folgendes untersucht:

- Art der knöchernen Einheilung
- Entzündungsparameter (u. a. Makrophagenaktivität und Anzahl)
- Antibiotikafreisetzung ins periimplantäre Gewebe

Diese Untersuchungen erfolgen histomorphometrisch, immunhistochemisch und chromatographisch.

Zusätzlich werden die entnommenen Proben mittels Hemmhofstest auf die Restwirkung der aufgetragenen Antibiotika bzw. deren Kombination analysiert.

Als Basisvergleich wurden u.a. Cerabone und MaxGraft implantiert.

Erste Ergebnisse aus der ersten Versuchsreihe in vitro, und in vivo können dem Anhang entnommen

werden (Hemmhofstests). Die histologischen, histopathologischen und histomorphometrischen Ergebnisse wurden ebenfalls bereits basal aufbereitet. Auf Basis dieser Ergebnisse wurden erneute Implantationen geplant.

Es zeigte sich, dass die Antibiotika-Addition in Kombination mit Kollagen zu einem Release aller Antibiotika innerhalb von 3 Tagen führte, was nicht zielführend im Rahmen des Projekts war. Dennoch waren diese Materialien biokompatibel und ermöglichten eine suffiziente Knochenregeneration (**Abb. 7 und 8**).

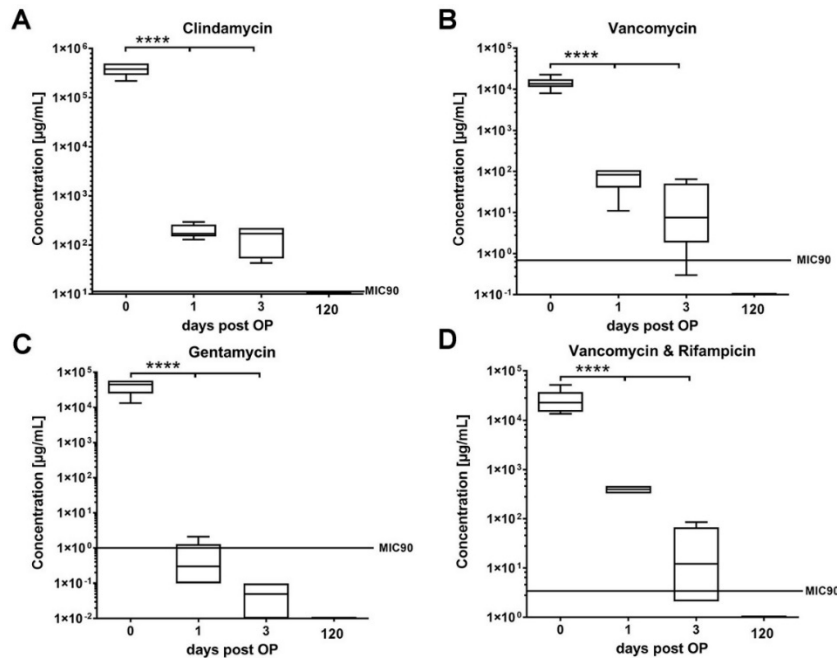


Abbildung 7: Darstellung der Wirkstoffkonzentrationen im Implantatlager unter Angabe der minimalen Hemmkonzentration.

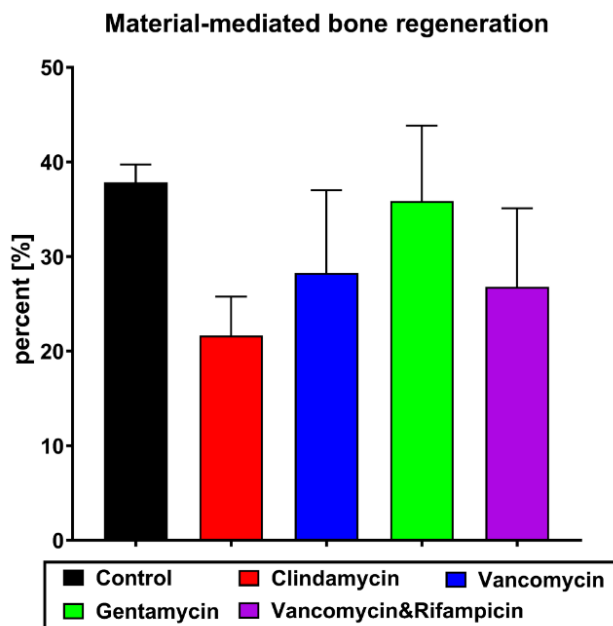


Abbildung 8: Darstellung der Knochenregeneration am Tag 30 *post implantationem* im Vergleich zur Kontrolle (Cerabone).

In einem nachgeschalteten Versuch wurden Knochenersatzmaterialien mit PLLA-Beschichtung und mittels PEM-verschachtelten Antibiotika implantiert. Die Ergebnisse zeigten, dass alle beschichteten Knochenblöcke keinerlei Knochenregeneration ermöglichten und zudem einer hochgradig ausgeprägten Fremdkörperreaktion unterlagen (siehe **Abb. 9**).

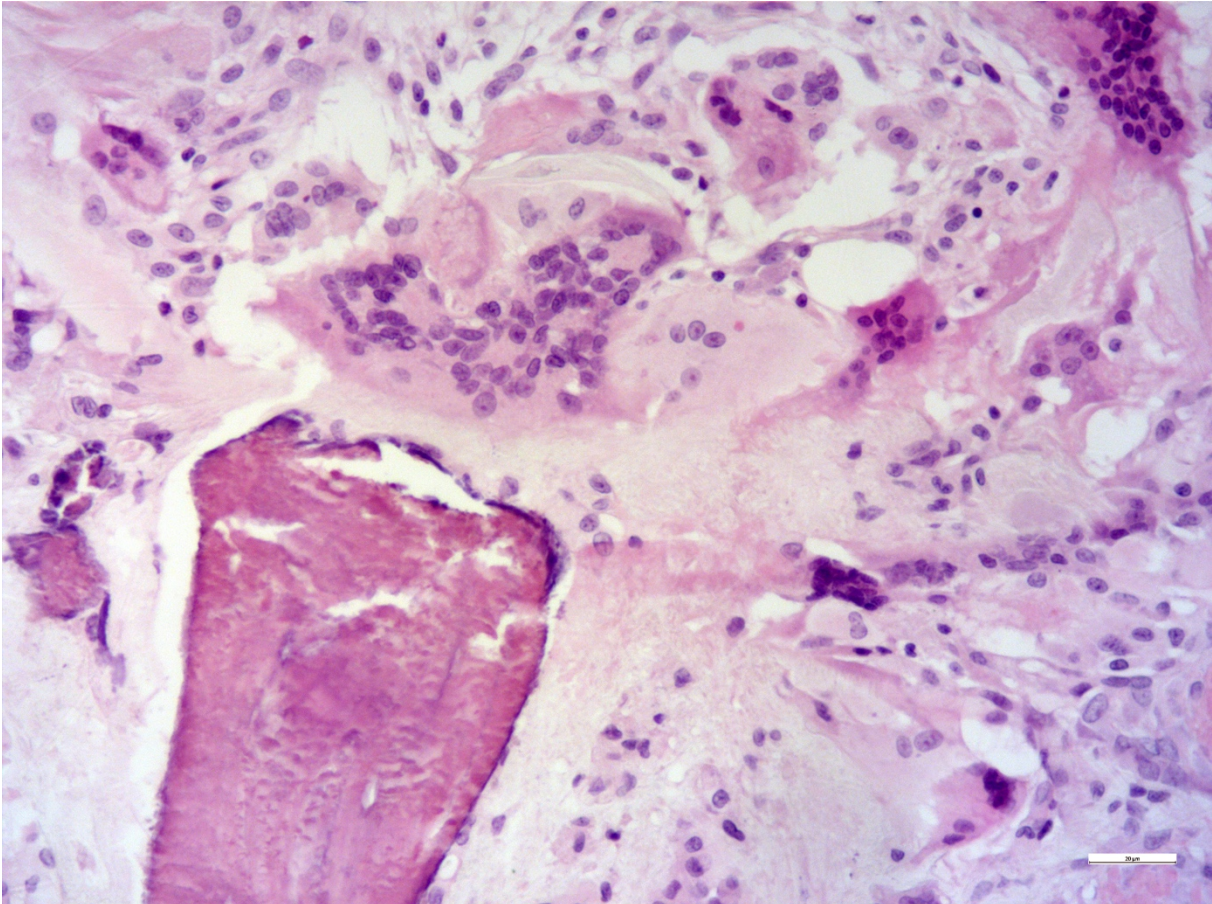


Abbildung 9: Exemplarische histologische Abbildung aus dem Implantationsareal der mit PLLA und Clindamycin beschichteten Knochenersatzmaterialblöcke, welche eine massive Induktion von Fremdkörperriesenzellen aufweisen (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung).

Jedoch zeigte die *in vivo* Studie, dass die verschiedenen Antibiotika *in vivo* unterschiedliche Resistenzniveaus der Bakterien aufweisen (**Abb. 10-12**). Clindamycin, Vancomycin und Rifampicin zeigten eine signifikante Freisetzung am Tag 1 und 3 nach der Implantation. Die Konzentrationen von Clindamycin und Vancomycin blieben am dritten Tag für beide Keime über der MIC90, während nur die Konzentration von Vancomycin am Tag 120 nach der Implantation für beide Keime über der MIC90 lag. Vor allem die Variante, die sowohl mit Vancomycin als auch mit Rifampicin (bi-antibiotische Variante) beladen war, zeigte die höchste Aktivität gegen die beiden getesteten Stämme Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus Aureus* (MSSA) und *Staphylococcus epidermidis*.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die PLLA-Beschichtung im Grunde eine hohe lokale Antibiotikafreisetzung während der kurzfristigen postoperativen Phase aufrechterhalten kann, was für die frühe Wundheilung und die Infektionskontrolle entscheidend ist. Die Ergebnisse der Langzeitfreisetzungsexperimente deuten darauf hin, dass die kombinierte Antibiotikatherapie am wirksamsten gegen Methicillin-empfindlichen *Staphylococcus aureus* (MSSA) und *Staphylococcus epidermidis* ist.

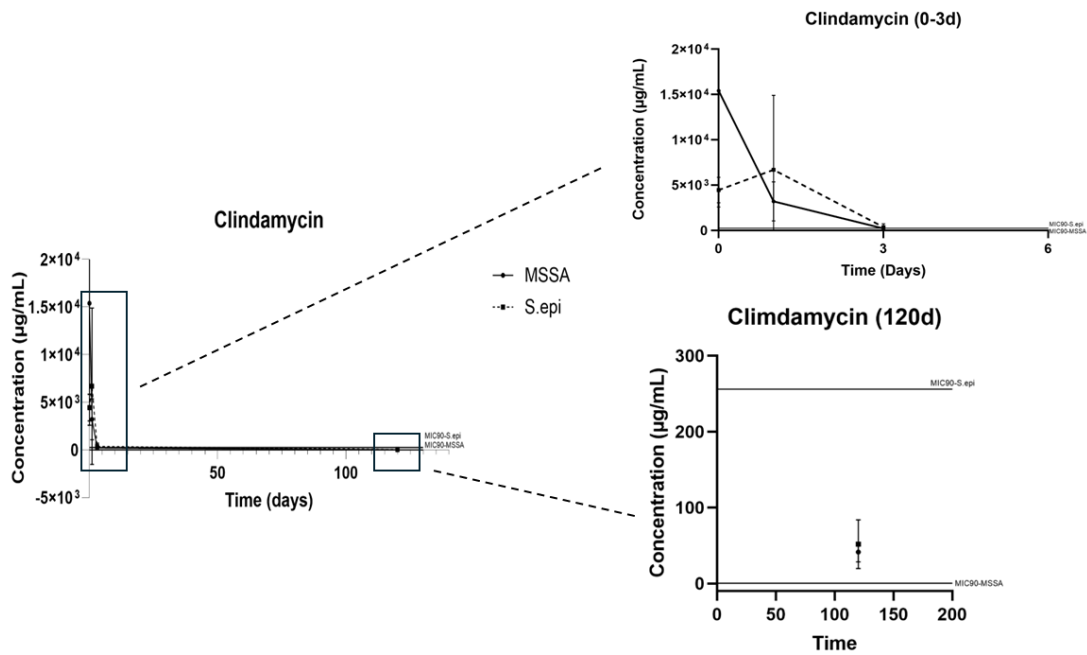


Abbildung 10: In-vivo-Freisetzungskinetik von Clindamycin.

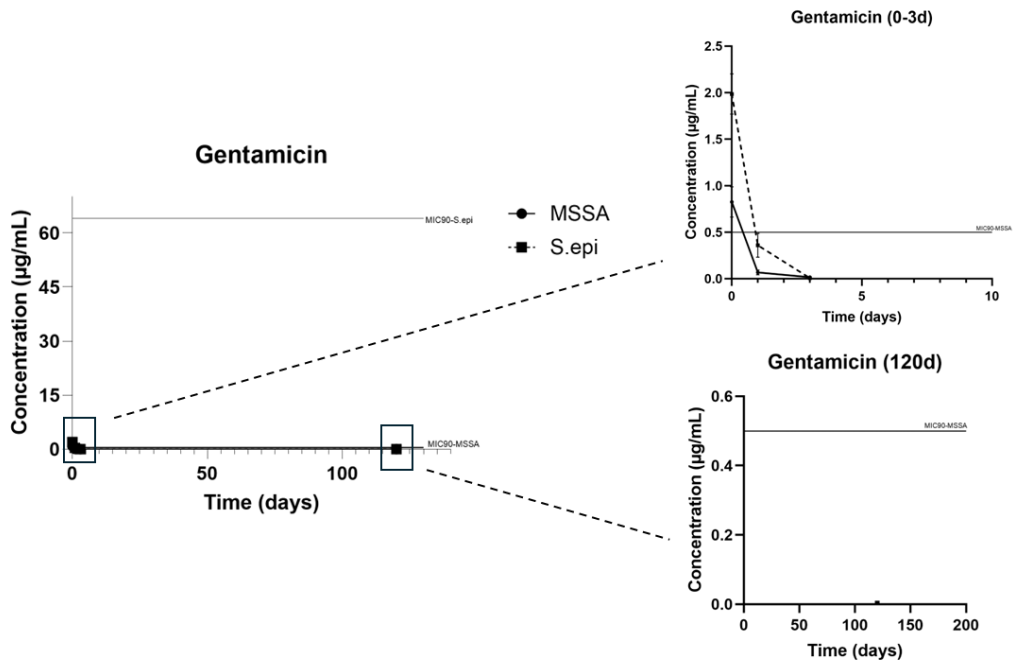


Abbildung 11: In-vivo-Freisetzungskinetik von Gentamicin.

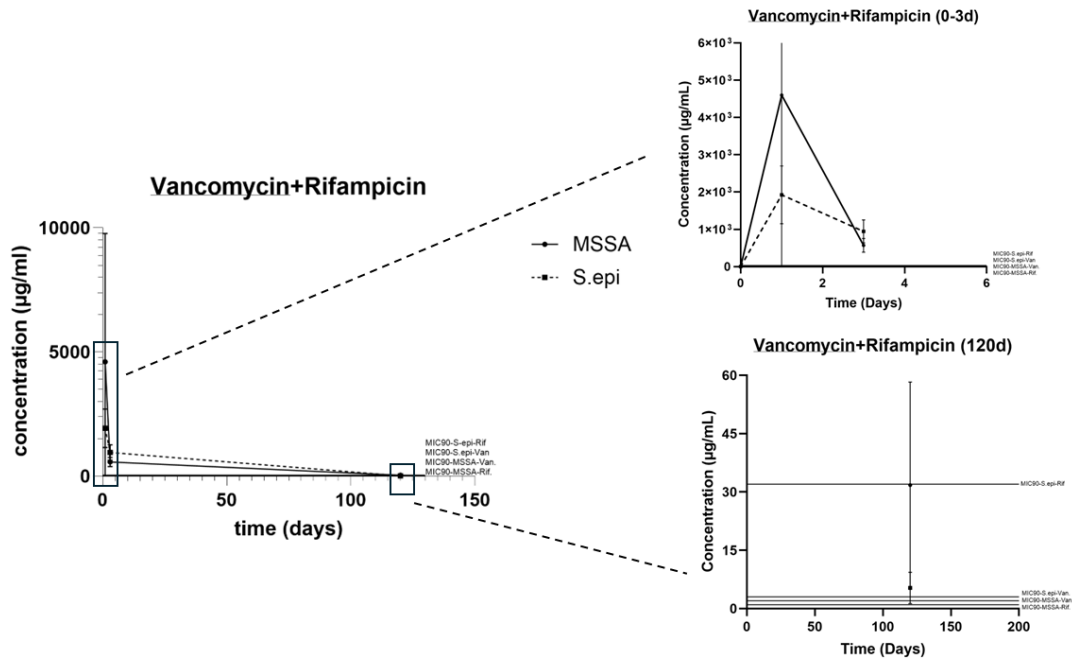


Abbildung 12: In-vivo-Freisetzungskinetik von Vancomycin und Rifampicin.

Projektabschluss und Dokumentationen:

Alle Ergebnisse wurden der Entwicklungsakte beigefügt und werden seitens des industriellen Partners weiter für die Zulassungsstudien verwendet,

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises:

Die wichtigsten Kostenpositionen sind neben den Personalkosten die Ausgaben für Tierversuche und Histologie. Diese wurden gemäß den internen Richtlinien und in Absprache mit dem Projektträger vergeben. Alle Unteraufträge waren notwendig, projektdienlich und erfolgreich. Ein erfolgreicher Projektabschluss wäre ohne diese Aufwendungen nicht möglich gewesen.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die Projektarbeiten wurden gemäß der ursprünglichen Planung durchgeführt. Eventuelle Änderungen, wie z.B. im zeitlichen Ablauf, konnten adäquat und ohne zusätzliche Kosten bearbeitet werden, sodass der Erfolg des Projekts nicht gefährdet war.

Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft – im Sinne des fortgeschrittenen Verwertungsplans

Die Verwertung wird durch die Firma biotrics bioimplants GmbH erfolgen. Konkret wurde nun auf Basis der Projektergebnisse ein Antrag auf eine in vivo-Zulassungsstudie gestellt, um eine FDA-Zulassung wie auch eine MDR-Zulassung erhalten zu können. Darauf aufbauend sind klinische Studien geplant. Mit einem Marktstart wird ab 2030 gerechnet. Das neue KEM wird die aktuelle Produktfamilie ideal ergänzen und aufwerten.

Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Den Antragsstellern, insbesondere dem industriellen Partner, sind keine Konkurrenzprodukte oder etwaige Bemühungen von Konkurrenten bekannt.

Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Folgende Publikationen mit Bezug zum Antrag wurden veröffentlicht bzw. eingereicht und werden dem industriellen Partner dabei unterstützen, das Produkt erfolgreich vermarkten zu können:

- Coraça-Huber DC, Steixner SJ, Najman S, Stojanovic S, Finze R, Rimashevskiy D, et al. Lyophilized Human Bone Allograft as an Antibiotic Carrier: An In Vitro and In Vivo Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 19;11(7):969. doi: 10.3390/antibiotics11070969.
- Barbeck M, Zhang J, Stojanovic S, Radenkovic M, Najman S, Jung O, et al. PLLA-Coating of Lyophilized Human Bone Allograft for Long-term Release of antibiotics: A Pilot Study.

Dabei sind weitere Veröffentlichungen mit Bezug zu den Inhalten des Antrags geplant, wobei diese mit Berücksichtigung auf die Interessen des industriellen Partners erst zu einem späteren Zeitpunkt verfolgen können.

Teil III: Erfolgskontrollbericht

Wissenschaftlich-technische Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen:

Die Ergebnisse wurden angelehnt an die Arbeitspakete im Teil II dieses Berichts dargestellt.

Fortschreibung des Verwertungsplans. Diese soll, soweit im Einzelfall zutreffend, Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

Wie im Teil II beschrieben, wird die Verwertung durch die Firma biotrics angestrebt.

- Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden, sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten:
Entsprechende Schutzrechte wurden seitens des industriellen Antragsstellers beantragt. Die UMR hat keine zu beantragenden Schutzrechte.
- Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) z.B. auch funktionale/wirtschaftliche Vorteile gegenüber Konkurrenzlösungen, Nutzen für verschiedene Anwendergruppen/ -industrien am Standort Deutschland, Umsetzungs- und Transferstrategien: Auf Basis der Projektergebnisse ist mit einer Markteinführung des Produktes 2029 zu rechnen. Eine Zulassungsstudie wurde beantragt.
- Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - u.a. wie die geplanten Ergebnisse in anderer Weise (z. B. für öffentliche Aufgaben, Datenbanken, Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen, Firmen, Netzwerken, Forschungsstellen etc. darzustellen:
Durch die Projektergebnisse sowie die erarbeiteten Erkenntnisse konnte die UMR bzw. DUK neue Methoden in vitro wie auch in vivo-Implantationsmodelle etablieren, welche bei weiteren Projekten mit berücksichtigt werden können.
- Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung der Ergebnisse:
Für UMR nicht zutreffend.

Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben:

Die klinische Studie konnte nicht geplant werden, stattdessen wurde eine Zulassungsstudie in vivo beantragt.

Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und der Zeitplanung:

Vgl. Teil I und I. Alle geplanten Projektbestandteile konnten durchgeführt und kostenneutral durchgeführt werden.