

Abschlussbericht Teilvorhaben

2021-2024

Plasfect

Zuwendungsempfänger: Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V.
(INP)

ZIK *plasmatis*

Felix-Hausdorff-Str. 2

17489 Greifswald

Förderprogramm: Förderung von deutsch-französischen Verbundvorhaben
zu antimikrobiellen Resistenzen (AMR II)

Vorhabenbezeichnung: Medizinische Gas Plasmatechnologie gegen Antibiotika-
resistente Bakterien auf Wunden (*Plasfect*) – Untersuchung
antimikrobieller Wirksamkeit und Zytotoxizitätstests

Förderkennzeichen: 01KI2135A

Verbundkoordinator: Prof. Dr. Sander Bekeschus

Projektleiter am INP: Prof. Dr. Sander Bekeschus

Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2021 bis 31.03.2024

Berichtszeitraum: 01.04.2021 bis 31.03.2024

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 01KI2135A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Inhaltsverzeichnis

Teil I Kurzbericht	3
Teil II Wissenschaftlich-technische Ergebnisse	5
1. Zusammenfassung aller wissenschaftlicher Ergebnisse.....	5
2. Ergebnisse des Konsortiums.....	11
3. Wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	12
4. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	12
5. Der voraussichtliche Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft - im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans ..	13
6. Der während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	13
7. Die erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF/NABF 13	
Teil III Erfolgskontrollbericht.....	15
1. Das wissenschaftlich-technische Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen	15
2. Die Fortschreibung des Verwertungsplans	15
3. Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen	15
4. Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende.....	16
5. Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung der Ergebnisse.....	16
6. Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben	17
7. Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und der Zeitplanung	17

Teil I Kurzbericht

Antibiotika-resistente Bakterien gelten als „leise Pandemie“ im Gesundheitswesen. Weltweit leiden viele, vor allem immungeschwächte Patienten an solchen bakteriellen Infektionen, gegen die nur noch wenige – und in einigen Fällen bereits gar keine – Reserve-Antibiotika zur Therapie zur Verfügung stehen. Es ist daher zwingend notwendig, neue Ansätze zur Bekämpfung Antibiotika-resistenter Bakterien zu erforschen und die Überführung in die klinische Praxis zu unterstützen. Betrachtet man die Möglichkeiten, welche sich in Lebewesen zur Infektabwehr entwickelt haben, gibt es einen Mechanismus welcher in den meisten Organismen vorkommt: die Nutzung sogenannter reaktiver Spezies, auch freie Radikale genannt. Diese werden in großer Anzahl und Vielfalt durch sog. kaltes physikalisches Plasma, auch CAP genannt, generiert. Einige Plasmatechnologien sind bereits als Medizinprodukt zugelassen. Vorherige Studien zeigten, dass sich sowohl Antibiotika-sensitive als auch -resistente Bakterien durch reaktive Spezies und verschiedene Kaltplasma-Verfahren sehr gut inaktivieren lassen. Jedoch war nicht bekannt, ob die Zusammensetzung der Kaltplasmen sich für diesen Zweck optimieren lassen kann, und wie klinisch relevant die bisherigen *in vitro* Studien sind. Ein gezielt gegen u.a. Antibiotika-resistente Bakterien optimiertes Plasma könnte zu besseren klinischen Ergebnissen, in mit solchen Keimen besiedelten Wunden in einer kürzeren Applikationszeit führen, und generell die Bedeutung von Plasmaverfahren zur lokalen Abwehr Antibiotika-resistenter Keime hervorheben.

Der Ansatz des Projekts *Plasfect* war die Anpassung und Optimierung von bestehenden und – im Rahmen der Arbeiten des französischen Partners – die Entwicklung neuer Plasmaverfahren, um antibiotikaresistente Keime zu inaktivieren und akut bzw. perspektivisch in infizierten Wunden zu bekämpfen. Die Plasmaquellen wurden zudem auf deren zytotoxische und genotoxische Sicherheit getestet, und im Tiermodell (in Frankreich) im Rahmen von Wundmodellen der Maus angewendet. Im Teilvorhaben des Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie (INP) wurden folgende Ziele gesetzt:

- Optimierung der antimikrobiellen Wirksamkeit der bestehenden kINPen-Technologie durch Modulation des Trägergases
- Eruierung der Zytotoxizität und Sicherheit der Trägergas-Optimierung des kINPen sowie der neuartigen Multi-Jet-Plasmaquelle *in vitro*
- Analyse von Patientenproben aus Wunden vor und nach der Plasmabehandlung, um den Gehalt an Mikroben, Antibiotika-Resistenzgenen und dem Entzündungsgeschehen zu beurteilen

Durch ausgiebige Literaturrecherche und Testung verschiedener, physikalisch-möglicher Trägergaskompositionen am INP, wurden eine Auswahl der Trägergase am GREMI Institut unter Beteiligung des INP auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit mit Hilfe von Jetplasmen getestet. Einige dieser neuen Plasmen, wie eine Zumischung von Sauerstoff (O₂), Stickstoff (N₂) oder Feuchtgas (H₂O) zeigten eine stärkere antimikrobielle Wirksamkeit als ein reines Argon-Plasma. Um eine schädliche Wirkung bei einer möglichen Anwendung auszuschließen, wurden Experimente durchgeführt, um zytotoxische und genotoxische Effekte zu eruieren. Einige der neuen Gasmischungen zeigten eine stärkere Reduktion der metabolischen Aktivität, jedoch war im Vergleich zur Standard-Argon-Kondition keine Veränderung der Viabilität oder genotoxischen Wirkung zu beobachten.

Ein wichtiges Ergebnis im Teilvorhaben war die erfolgreiche Etablierung der komplexen experimentellen Analyse von Patientenmaterial, um aus einer geringen Probenmenge Transkripte antibiotikaresistenter Keime zu identifizieren sowie Informationen über Immunzellpopulationen, Entzündungsreaktion und Wundheilung zu erhalten. Intensives Recherchieren und Iterieren führte zu einem personalisierten Nanostring-Panel und ermöglichte die parallele Analyse von 20 verschiedenen Genen, welche für eine Antibiotika-Resistenz erforderlich sind sowie 12 Gene für eine bakterielle Stressantwort, 18 Gene für Biosynthese/ Bakterienwachstum, sowie 12 Gene, welche spezifisch für verschiedene Bakterienstämme sind. Durch die erfolgreiche Etablierung konnten im Projektzeitraum Proben vor und nach der Plasmabehandlung von Konsortiumspartnern des Universitätsklinikums Rostock entnommen und am INP untersucht werden. Die Plasmabehandlung führte zur Reduktion einiger Antibiotika-Resistenzgene und einer verringerten Expression von der Biosynthese zugeordneten Genen. Zeitgleich konnte eine erhöhte Anzahl an Neutrophilen in mit Plasma-behandelten Wunden gemessen werden, eine wichtige antimikrobielle Immunzellpopulation. Zudem konnte nach Plasmabehandlung eine erhöhte Konzentration verschiedener entzündungsfördernder Zytokine, wie z.B. Interferon γ , und Interleukin 6 gemessen werden, was auf eine verbesserte körpereigene Abwehr von Mikroorganismen durch Plasmabehandlung hinweist.

Weitere Ergebnisse wurden in Bezug auf die Untersuchung von Sicherheitsaspekten der optimierten Plasmabehandlung und der neu-entwickelten Multi-Jet-Plasmaquelle gesammelt. Diese wurden durchgeführt, nachdem die Multi-Jet-Quelle am GREMI-Institut entwickelt und diese sowie der kINPen mit neuen Gaszumischungen auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit untersucht wurden. Im Vergleich zur bisherigen Gaskondition (Argon), konnte keine Veränderung der Genotoxizität beobachtet werden. Ergebnisse einer Probandenstudie zeigten eine gute Verträglichkeit der optimierten kINPen Gaszumischung. Die neue Plasmaquelle wies keine Veränderung der metabolischen Aktivität, Viabilität und Genotoxizität auf.

Teil II Wissenschaftlich-technische Ergebnisse

1. Zusammenfassung aller wissenschaftlicher Ergebnisse

1.3 Etablierung und Optimierung der Methode zur Analyse von Patientenproben

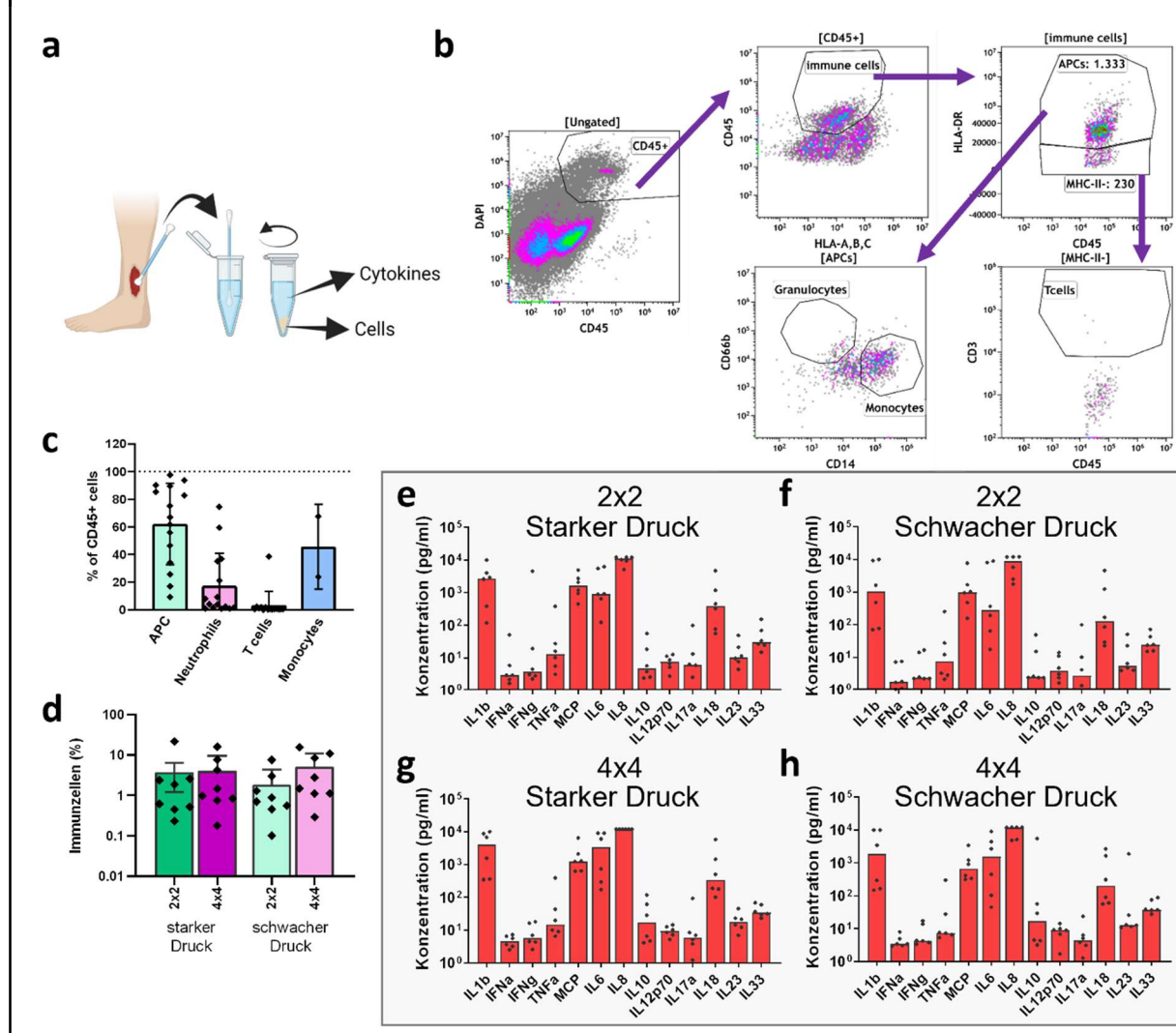
Aufgabenstellung

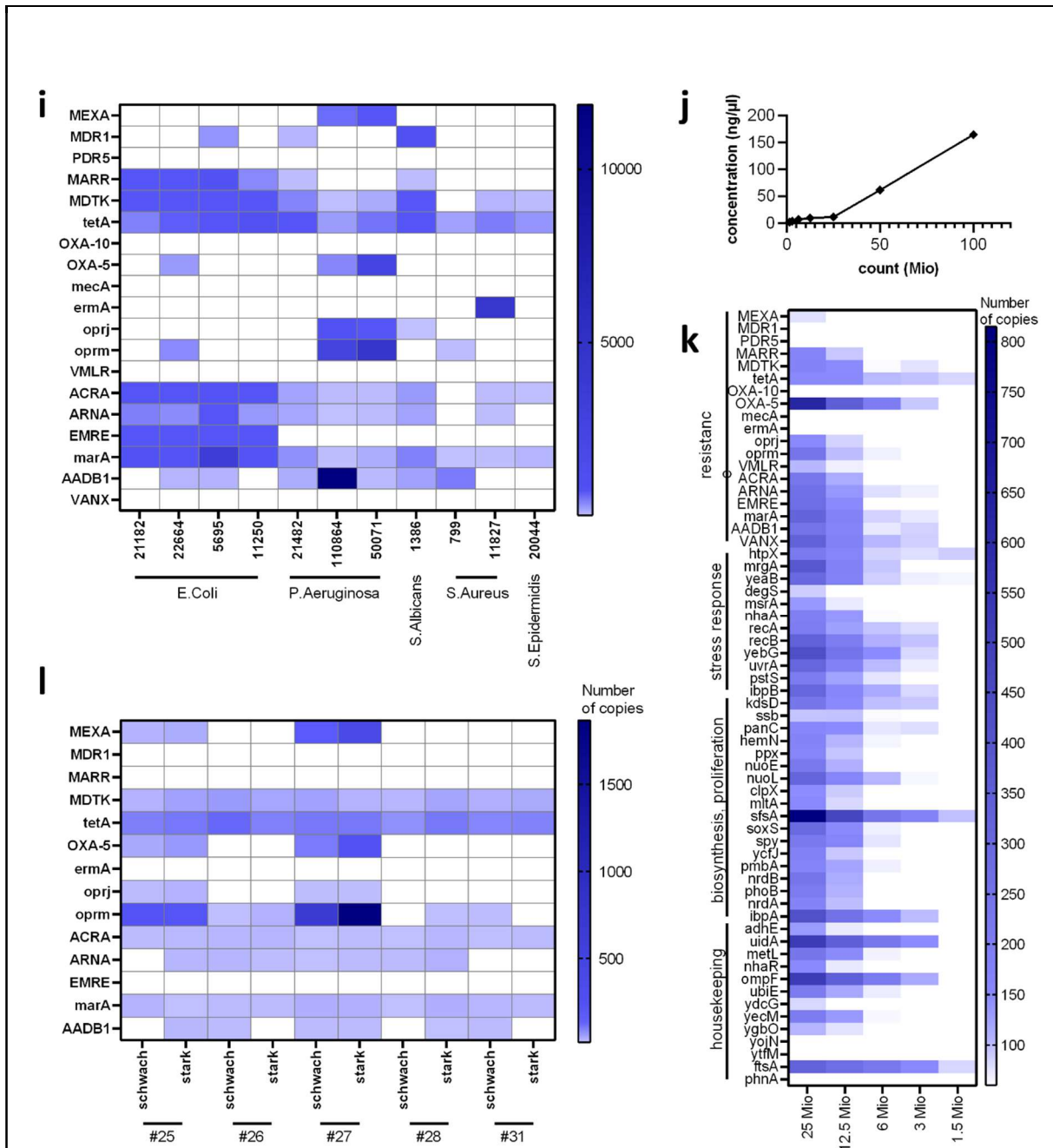
- Untersuchung von resistenten Bakterien in Wunden sowie molekulare Signatur von Entzündungen im Wundmaterial

Ergebnisse

- Quantifizierung von Zytokinen und Chemokinen sowie Immuninfiltraten und Immunzellphänotypen erfolgt
- Der Vergleich verschiedener Patientenproben zeigte eine enorme Variation in der Konzentration von Zytokinen, RNA und Immunzellinfiltrat, doch die Abstrichmethode zeigt keinen Einfluss auf das Ergebnis
- Etablierung eines speziell für dieses Forschungsprojekt entworfenen Nanostring-Panel für den Nachweis von Antibiotika-Resistenzgenen und der Identifikation von verschiedenen Bakterienspezies und Immunzellen aus Wundmaterial

Abbildungen





(a) Workflow zur Entnahme von Wundexudaten zur Analyse; (b) Immunzellen wurden mittels CD45 und Kern-Färbung (DAPI) sichtbar gemacht und mit Hilfe weiterer Antikörper konnten verschiedene weitere Zell-Populationen gemessen und (c) quantifiziert werden; (d) verschiedene Abstrichmethoden zeigen gleiche Mengen von Immunzellen in Wundproben und Signalmolekülen; (e-h) die Konzentrationen von Zytokinen wurde mittels Multiplex-Assay gemessen und zeigen in unterschiedlichen Wundabstrichmethoden ähnliche Signaturen; (i) Nachweis von Antibiotika-Resistenzgenen in verschiedenen Bakterienstämmen; (b) RNA-Ausbeute und (k) Sensitivität des NanoString Assays bei unterschiedlicher Anzahl von E.coli Bakterien; (l) in Wundexudatproben von fünf verschiedenen Wunden konnten trotz unterschiedlicher Abstrichmethoden das Vorhandensein der gleichen Resistenzgene nachgewiesen werden

Stand des Arbeitspakets

➔ Das Arbeitspaket wurde erfolgreich abgeschlossen.

2.2 Testung der zytotoxischen Wirkung von neuen Gasmischungen

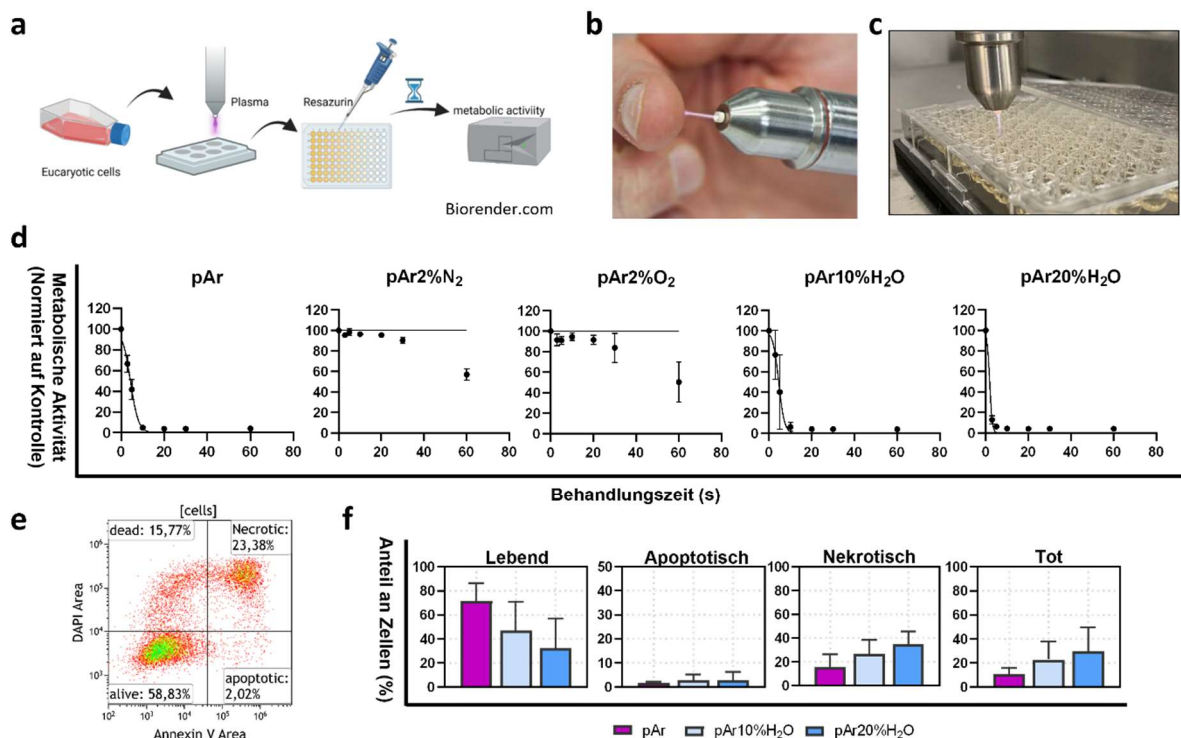
Aufgabenstellung

- Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von neuen Gasmischungen

Ergebnisse

- Die optimierte Plasma-Arbeitsgaszumischung (Ar+Ar/H₂O) reduziert die metabolische Aktivität in humanen Keratinozyten
- Im Vergleich zur Standard-Gaskondition (Argon) führte eine Behandlung von humanen Keratinozyten mit den neuen Gasmischungen zu keiner Veränderung oder nur leicht stärkeren Toxizität

Abbildungen



(a) Schematische Darstellung der Plasmabehandlung und Messung der metabolischen Aktivität; (b) der KINPen generiert Plasma; (c) Foto der Plasmabehandlung von HaCaT-Zellen in 96-well Platten; (d) eine längere Behandlungszeit mit Argon und Feuchtgaszumischung, aber nicht Stickstoff oder Sauerstoff, reduziert die metabolische Aktivität; (e,f) die Behandlung mit Feuchtgaszumischung führt zu einer leicht reduzierten Überlebensrate von HaCaT-Zellen.

Stand des Arbeitspakets

➔ Das Arbeitspaket wurde erfolgreich abgeschlossen.

2.3 Testung der genotoxischen Wirkung von neuen Gasmischungen

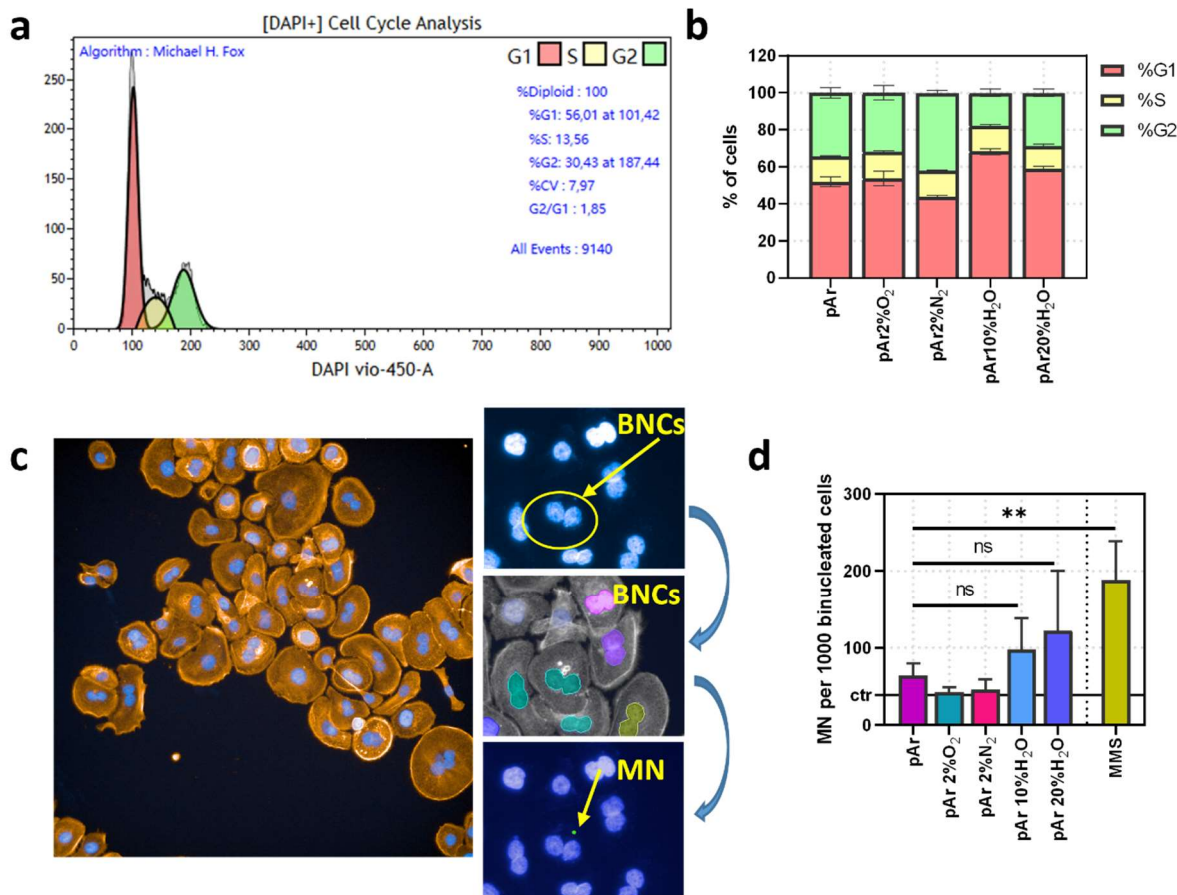
Aufgabenstellung

- Evaluierung der Verträglichkeit von neuen Gasmischungen

Ergebnisse

- Die neuen Gaszusammischungen führen zu keiner Veränderung des Zellzyklus
- Die Anzahl der entstandenen Mikrokerne ist bei Behandlung mit den neuen Gaskonditionen nicht signifikant erhöht, sodass gentoxische Effekte ausgeschlossen werden

Abbildungen



(a,b) Analysen des Zellzyklus zeigen keine Veränderung des Zellzyklusarrests durch die Behandlung mit Argon-Plasma im Vergleich zu alternativen Plasma-Gaskonditionen; (c) hochauflösende Mikroskopie zur Detektion von Mikrokernen in HaCaT-Zellen; (d) die Quantifizierung von Mikrokernen in HaCaT-Zellen liefert keine Hinweise für eine gentoxische Wirkung der neuen Plasma-Gasgemische im Vergleich zur Positivkontrolle MMS.

Stand des Arbeitspakets

→ Das Arbeitspaket wurde erfolgreich abgeschlossen.

2.7 Untersuchung von Patientenproben nach Behandlung mit dem kINPen

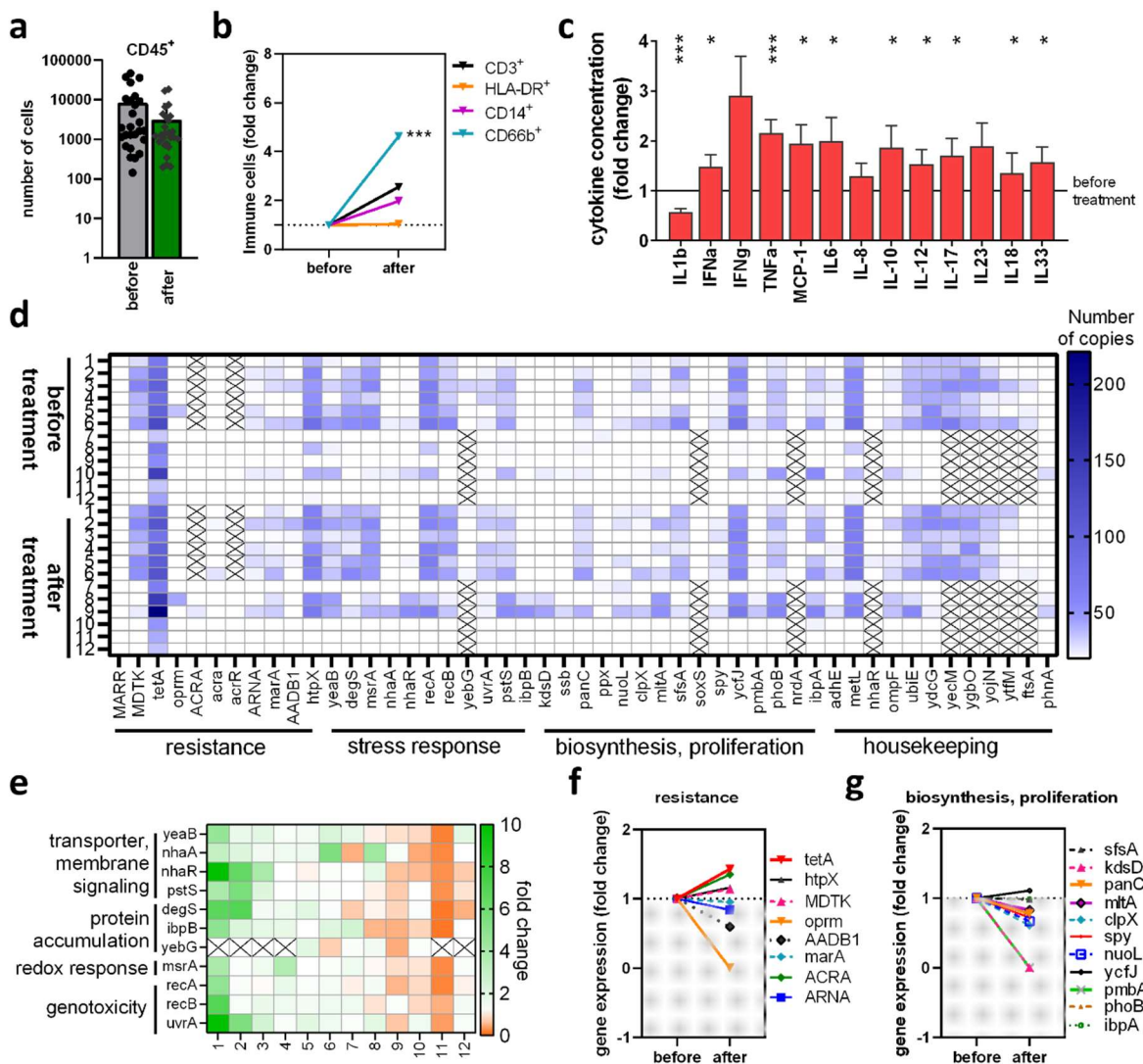
Aufgabenstellung

- Charakterisierung der Wundumgebung und Untersuchung der antimikrobiellen und entzündungsfördernden Wirkungen der kINPen-Plasmabehandlung

Ergebnisse

- Im Vergleich zu Proben welche vor Kaltplasmabehandlung entnommen wurden, konnte in Proben die nach der Kaltplasmabehandlung entnommen wurden eine erhöhte Konzentration verschiedener entzündungsfördernder Zytokine gemessen werden und ein prozentualer Anstieg von neutrophilen Granulozyten detektiert werden
- Die NanoString-Analyse zum Nachweis von Antibiotika-Resistenzgenen zeigte abhängig von der Wunde eine reduzierende Wirkung von Kaltplasma auf das Vorhandensein von Antibiotika-Resistenzgenen sowie eine Suppression von Genen, welche an der Biosynthese und Vermehrung beteiligt sind

Abbildungen



(a) Gesamtzahl der Immunzellen vor und nach einer Plasmabehandlung und (b) Quantifizierung verschiedener Subpopulationen in Wundexudat-Proben verschiedener Patienten; (c) veränderte Sekretion von Zytokinen und Chemokinen nach der Behandlung mit Plasma in diesen Proben; (d) Übersicht aller untersuchter Gene in Proben vor und nach der Plasmabehandlung von zwölf Wunden; (e) Veränderung verschiedener bakterieller Gene nach der Behandlung mit Plasma in Bezug auf Stressantwort und Zelltod; (f) Veränderung verschiedener bakterieller Antibiotika-Resistenzgene und (g) Gene, die für Biosynthese und Vermehrung relevant sind.

Stand des Arbeitspakets

- Das Arbeitspaket wurde teilweise abgeschlossen. Geplant war neben der aktuell genutzten Plasmakondition auch die Verwendung der optimierten Gaskondition in der Klinik. Wie in den Zwischenberichten bereits geschildert, gab es zu Beginn des Projekts am Uniklinikum Rostock Covid-begründet eine verringerte Patientenbetreuung und Personalmangel. Der entstandene Zeitverlust konnte nicht aufgeholt werden, jedoch wird das Ziel auch nach Projektende weiterverfolgt.

3.3 Testung der zytotoxischen und genotoxischen Wirkung des Multi-Jets

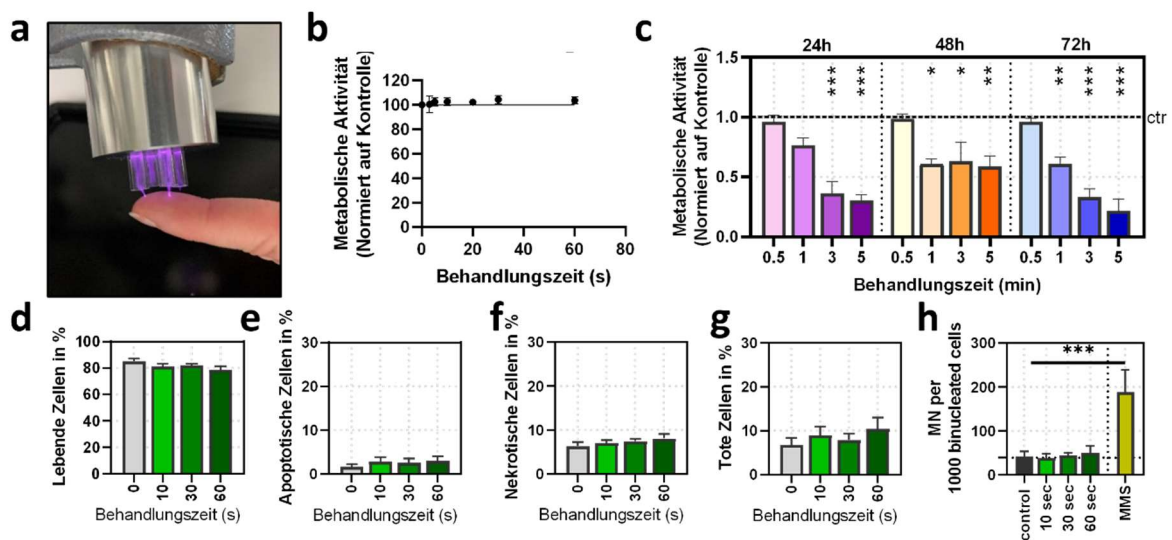
Aufgabenstellung

- Testung Verträglichkeit des Multi-Jets

Ergebnisse

- Eine Behandlung mit dem Multi-Jet zeigte keinerlei zytotoxische Wirkung in humanen Keratinozyten
- Der Multi-Jet weist keine genotoxische Wirkung in humanen Keratinozyten auf

Abbildungen



(a) der Multi-Jet wird mit Helium-Gas und einer Zumischung von 0.5% Sauerstoff betrieben; (b) metabolische Aktivität 24 Stunden nach verschiedenen Plasma-Behandlungszeiten bis max. eine Minute; (c) längere Behandlungszeiten der und längere Inkubationszeiten nach der Plasmabehandlung; (d-g) prozentualer Anteil an (d) lebenden, (e) apoptotischen, (f) nekrotischen und (g) terminal toten Zellen nach der Plasmabehandlung mit dem Multi-Jet; (h) Quantifizierung der Mikrokerne zeigt keine genotoxische Wirkung durch die Plasmabehandlung mit dem Multi-Jet.

Stand des Arbeitspakets

- Das Arbeitspaket wurde erfolgreich abgeschlossen.

3.6 Analyse von Patientenproben nach Behandlung mit dem Multi-Jet

Aufgabenstellung

- Eruiierung der Auswirkungen der Multi-Jet-Plasmabehandlung auf das Entzündungsprofil und arzneimittelresistente Bakterien in analysierten Patientenwunden

Ergebnisse

- Im Rahmen einer Probandenstudie wurden unterschiedlich starke Empfindungen und insgesamt eine geringe Belastung beobachtet
- Es trat keine Wärmeempfindung oder Unregelmäßigkeit auf
- Fünf von acht Probanden gaben an, ein Zwicken zu verspüren und zwei Personen verspürten einen Schmerz

Abbildungen

Empfindung	Wertung Probanden								Skala	
Kribbeln/Jucken	0	0	0	1	0	0	1	2	0 1 2 3	Geringe Belastung
Zwicken	0	1	5	0	3	1	0	3		
Schmerz	0	0	4	0	0	0	0	1		
Wärme/Hitze	0	0	0	0	0	0	0	0	4 5 6 7	Mittlere Belastung
Kälte	2	1	0	2	3	1	1	0		
Trockenheit	0	0	0	0	0	0	1	0	8 9 10	Hohe Belastung
generell unwohl/Unregelmäßigkeit	0	0	0	0	0	0	0	0		
unangenehmer Geruch (z.B. Ozon)	0	0	0	0	1	0	0	0		
andere Empfindungen:						Luf	Luf	Luf		
						tdr	tdr	tdr		
						uck	uck	uck		

Untersuchung der Verträglichkeit der optimierten Gaskondition auf der Haut von Probanden zeigt keine negativen Auswirkungen der Plasmabehandlung.

Stand des Arbeitspakets

- ➔ Das Arbeitspaket wurde erfolgreich bearbeitet. Aufgrund Pandemie-bedingter Zeitverzögerungen in der Entwicklung des Multi-Jets und in der Patientenakquise konnte wie bereits in den Zwischenberichten dargelegt neben diese Probandenstudie keine klinische Testung des Multi-Jets an Patienten durchgeführt werden.

2. Ergebnisse des Konsortiums

Partner	Ergebnisse
UMR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Protokoll zur Gewinnung von Probenmaterial aus Patientenwunden wurde erstellt, getestet und optimiert ▪ Für die Etablierungsexperimente wurden Proben aus ca. 30 nicht-AMR Patientenwunden gesammelt und an das INP versendet ▪ Ein Ethikantrag für die Patientenstudie wurde verfasst, eingereicht und genehmigt ▪ Gewinnung von Probenmaterial aus etwa 70 Patientenwunden vor und nach der Behandlung mit Plasma ist erfolgt

INRAE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anträge für die Tierversuchsvorhaben sowie das Versuchsdesign wurden geplant, verfasst, eingereicht und genehmigt ▪ Erste Etablierungsversuche wurden im Mausmodell durchgeführt, um eine biologisch und medizinisch relevante Menge an Bakterien pro Wunde mit Plasma behandeln zu können ▪ Die Versuche werden in 2024 weitergeführt (kostenneutrale Verlängerung durch den französischen Fördermittelgeber) und weitere Ergebnisse wie im Antrag dargelegt werden im Laufe des Jahres 2024 erwartet
GREMI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etablierungsarbeiten und erste Experimente zur Untersuchung der antimikrobiellen Wirkung der neuen Plasmakonzepte wurden durchgeführt ▪ Der Multi-Jet wurde entwickelt, physikalisch untersucht und weiterentwickelt ▪ Die zytotoxischen und genotoxischen Effekte des Multi-Jet wurden getestet ▪ Die Versuche werden in 2024 weitergeführt (kostenneutrale Verlängerung durch den französischen Fördermittelgeber) und weitere Ergebnisse wie im Antrag dargelegt werden im Laufe des Jahres 2024 erwartet

3. Wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Insgesamt wurden für dieses Teilvorhaben 317.203,56€ bewilligt. Diese Mittel wurden vollständig für die vorgesehenen Arbeiten und AZA-Positionen verbraucht. Den größten Posten nahmen die Personalmittel ein, die leicht überzogen wurden. Hinzu kamen Verbrauchsmaterialien und Reisekosten, die ebenfalls wie vorgesehen genutzt wurden. Es waren keine größeren Projekt-Anpassungen notwendig. Es wurde eine Umwidmung von Mitteln für Schutzrechte in Verbrauchsmaterial vorgenommen, weil ersichtlich wurde, dass innerhalb des Projektzeitraums keine Schutzrechtsanmeldung erfolgen kann. An einer Anmeldung wird dennoch weitergearbeitet.

4. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die gestellten Ziele im Teilvorhaben Plasfect-INP wurden erreicht und die erworbenen Ergebnisse bereits in anderen Anwendungsfelder der Plasmamedizin eingebracht. Die Erkenntnis, dass der kINPen mit optimierten Gasmischungen eine stärkere Desinfektionsmaßnahme bietet, konnte z.B. im onkologischen Kontext weiter nachverfolgt werden. Im populärwissenschaftlichen Bereich werden die Erkenntnisse unseres Projekts maßgeblich dazu beitragen, die innovativen Möglichkeiten der Plasmaanwendung im medizinischen Bereich weiter sichtbar zu machen. Das Teilvorhaben wurde nach allen geltenden Standards der wissenschaftlichen Forschung durchgeführt und war methodisch und technologisch erfolgreich. Die Ergebnisse dieses Projekts wurden teilweise bereits in wissenschaftlichen Fachjournalen publiziert und auf Fachtagungen / Konferenzen präsentiert (siehe dazu Kapitel 7). Weitere Veröffentlichungen mit Daten aus dem Projekt sowie in Folgeprojekten eingebrachte neue Erkenntnisse folgen. Das gesamte Vorhaben war aus inhaltlicher, organisatorischer sowie physikalischer, biologischer und medizinischer Perspektive äußerst ambitioniert konzipiert und insgesamt erfolgreich.

5. Der voraussichtliche Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft - im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Es wurden bislang keine Patente angemeldet, jedoch ist weiterhin geplant eine Schutzrechtsanmeldung anzumelden, bspw. für die Plasmaverfahren. Die angestrebte Nutzung der Nanostring Multiplex Methode zur Identifizierung und Charakterisierung von AMR in Wunden erweist sich als geeignet, vorausgesetzt die Auswahl der zu untersuchten Gene ist gut abgestimmt. Obwohl die Methode im Vergleich zu Standardassays teurer ist, bringt sie den Vorteil der spezifischen Detektion mit, um auch gering-abundante Bakterienstämme zu identifizieren und von nicht-relevanten zu unterscheiden. Die Ergebnisse dieses Projekts werden in wissenschaftlichen Fachjournalen veröffentlicht. Bereits veröffentlichte wissenschaftliche Veröffentlichungen sind dem Kapitel 7 zu entnehmen.

6. Der während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Dem Zuwendungsempfänger sind keine für das Forschungsvorhaben relevante neuen Erkenntnisse zur Bekämpfung von AMR in Wunden durch Plasma bekannt. Einige in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen zeigen eine erfolgreiche Bekämpfung von AMR durch Plasma in Abwasser, auf Agar-Platten oder Oberflächen. Allerdings ist keine Veröffentlichung zu Untersuchungen in komplexeren biologischen Systemen bekannt.

7. Die erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF/NABF

Im Projektzeitraum wurde eine wissenschaftliche Veröffentlichung zur antimikrobiellen Wirkung eines Plasmakonzepts des kINPen eingereicht und veröffentlicht. Weitere wissenschaftliche Veröffentlichungen sind geplant und auch Verbundpartner haben eine wissenschaftliche Arbeit veröffentlicht. Die im Plasfect Verbund arbeitenden Personen sind hervorgehoben.

- **Clemen, R.**; Singer, D.; Skowski, H.; **Bekeschus, S.** *Argon Humidification Exacerbates Antimicrobial and Anti-MRSA kINPen Plasma Activity.* Life 2023, 13, 257. doi:10.3390/life13020257
- **Clemen, R.**; **Boeckmann, L.**; **Robert, E.**; **Riou, M.**; **Emmert, S.**; **Bekeschus, S.**; (manuscript in preparation)
- Maho, T.; Binois, R.; Brule-Morabito, F.; Demasure, M.; Douat, C.; Dozias, S.; Bocanegra, P. E.; Goard, I.; Hocqueloux, L.; Le Helloco, C.; **Orel, I.**; Pouvesle, J. M.; Prazuck, T.; Stancampiano, A.; Tocaben, C.; **Robert, E.** *Anti-Bacterial Action of Plasma Multi-Jets in the Context of Chronic Wound Healing.* Applied Sciences-Basel 2021, 11(20): p. 9598. doi: 10.3390/app11209598

Im Berichtszeitraum wurde von **Mitarbeitern des INP** an folgenden Tagungen teilgenommen:

- 2nd French-German call for projects on antimicrobial resistance 2020, (online), 22.04.2021
Bekeschus, S. Vortrag
- One Health Conference, Greifswald (Deutschland), 28.04.2022
Clemen, R.; Boeckmann, L.; Orel, I.; Robert, E.; Emmert, S.; von Woedtke, T.; **Bekeschus, S.:** Posterpräsentation
- International Conference on Plasma Medicine, Utrecht (Belgien), 27.06.-01.07.2022
Clemen, R.; Boeckmann, L.; Orel, I.; Robert, E.; Emmert, S.; von Woedtke, T.; **Bekeschus, S.:** Posterpräsentation
- 33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID 2023, Kopenhagen (Dänemark), 16.04.2023
Clemen, R.; Singer, D.; Boeckmann, L.; Emmert, S.; **Bekeschus, S.:** Posterpräsentation
- Society for Free Radical Research, Wien (Österreich) 08.06.2023
Clemen, R.; Boeckmann, L.; Emmert, S.; **Bekeschus, S.:** Posterpräsentation
Bekeschus, S.; Miebach, L.; Martinet, A.; **Clemen, R.:** Posterpräsentation
- PLASMA2023, Warschau (Polen), 19.09.2023
Clemen, R.; **Bekeschus, S.:** eingeladener Vortrag
- Anwenderkreis Atmosphärendruckplasma (AK-ADP), Göttingen (Deutschland), 26.09.2023
Clemen, R.; **Bekeschus, S.:** eingeladener Vortrag
- French-German Calls for Projects on Antimicrobial Resistance: Final Review Meeting Forsbach (Deutschland), 04.03.2024
Bekeschus, S.; **Clemen, R.;** **Riou, M.;** **Robert, E.:** Vortrag
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Düsseldorf (Deutschland), 07.03.2024
Bernier, J.; Herold, L.; Martinet, A.; Singer, D.; Miebach, L.; **Emmert, S.,**
Bekeschus, S.: Vortrag

Darüber hinaus wurden neben verschiedenen online Projekttreffen auch offline Projekttreffen durchgeführt. Dies betrifft bspw. eine Reihe von Treffen in der Dermatologie in Rostock und Vor-Ort-Treffen in Orléans und Nouzilly in Frankreich.