

Aus der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Perioperative Antibiose bei aseptischen
chirurgischen Eingriffen
an Kolikpferden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dania Annika Kannapin
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2023

Journal-Nr.: 4398

Gedruckt mit der Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Salah Amasheh
Dritter Gutachter:	PD Dr. Birgit Walther

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): horses, veterinary surgery, antibiotics, colic, inflammation, blood picture, blood sampling, faeces, laparotomy, tissue repair, healing, wounds

Tag der Promotion: 23.08.2023

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
1. Einleitung	1
2. Literatur	3
2.1 Bakterien	3
2.1.1 Vorkommen und Definition	3
2.1.2 Aufbau	3
2.2 Resistenzbildung in Bakterien.....	4
2.2.1 Auftreten der Resistenzen	4
2.2.2 Methoden der Inaktivierung von Antibiotika.....	6
2.2.3 Weitergabe der antibiotikaresistenten Gene	7
2.2.4 Erregerspektrum resistenter Vertreter	8
2.3 Nosokomiale Infektionen	9
2.4 Chirurgische Wundinfektionen	11
2.5 Antibiotikamanagement.....	12
2.5.1 Antibiotikamanagement in der Humanmedizin.....	12
2.5.2 Antibiotikamanagement in der Veterinärmedizin	13
2.6 Resistenzen gegenüber Antibiotika.....	15
2.6.1 Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin.....	15
2.6.2 Antibiotikaresistenzen in der Veterinärmedizin	17
2.7 Entzündungsparameter im Equiden.....	18
2.7.1 Serumamyloid A (SAA).....	18
2.7.2 Fibrinogen (F1)	19
2.7.3 Leukozyten (WBC)	20
2.7.4 Totalprotein (TP)	20
2.7.5 Laktat (Lac)	21
2.8 Weitere klinisch relevante Blutwerte.....	22
2.8.1 Hämatokrit (HKT).....	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Ethischer Umgang	23
3.2 Prospektive Studie.....	23
3.2.1 Studiendesign.....	23
3.2.2 Studienteilnehmer/ Studienpopulation.....	23

3.2.3 Studienablauf	24
3.2.4 Studienausschluss.....	25
3.3 Probenentnahme	27
3.3.1 Tupfer- und Kotproben	27
3.3.2 Blutproben	28
3.4 Untersuchung des Kolikpatienten prä OP:	29
3.5 Prä- und intraoperativ	30
3.5.1 Bestimmung des Antibiotikamanagements	30
3.5.2 Verwendete Antibiotika.....	31
3.5.3 Anästhesie.....	31
3.5.4 Vorbereitung des OP-Feldes	32
3.5.5 Bauchverschluss intra OP.....	33
3.6 Postoperativ.....	33
3.6.1 Verband und Verbandswechsel	33
3.6.2 Wundkontrolle- und Beurteilung	34
3.6.3. Zusätzliche postoperative Medikamentengaben	36
3.7 Verwendete statistische Tests	37
4. Ergebnisse der Studie	39
4.1. Studienpopulation.....	39
4.1.1 Ausschluss	39
4.1.2 Charakteristiken der Studienpopulation.....	39
4.1.3 Charakteristiken der Laparotomie.....	41
4.1.4 Relaparotomie und Euthanasie.....	41
4.2 Präoperativer Zeitraum	42
4.2.1 Tupfer- und Kotprobenentnahme	42
4.2.2 Erhobene Blutwerte präoperativ	43
4.3 Intraoperativer Zeitraum	44
4.3.1 Anästhesiedauer.....	44
4.4 Postoperativer Zeitraum.....	44
4.4.1 Vorzeitige Entlassungen.....	45
4.4.2 Wundbeurteilungen	45
4.4.2.1 Gesamtscore.....	46
4.4.2.2 Exsudation	50
4.4.2.3 Wundschwellung	51
4.4.2.4 Nahtdehiszenz	52
4.4.3 Ergebnisse der Blutwerte.....	52

4.4.3.1 Leukozyten (WBC).....	53
4.4.3.2 Serumamyloid A (SAA)	54
4.4.3.3 Fibrinogen	56
4.4.3.4 Totalprotein.....	58
4.4.3.5 Hämatokrit	60
4.4.3.6 Laktat	61
4.4.4 Kotproben- und Tupferprobenergebnisse	62
4.5 Komplikationen	66
4.5.1 Entzündungsparameter und mikrobiologische Ergebnisse bei Pferden mit postoperativer Colitis.....	66
4.5.2 Entzündungsparameter und mikrobiologische Ergebnisse in Pferden mit Wundinfektionen	67
5. Diskussion	75
5.1 Diskussion der Methode	75
5.1.1 Vorteile des Studienaufbaus	75
5.1.2 Grenzen der prospektiven Studie.....	76
5.1.3 Methoden der prospektiven Studie	78
5.2 Charakteristika der Laparotomien	80
5.3 Diskussion der Ergebnisse	82
5.3.1 Ergebnisse der Tupfer- und Kotproben	82
5.3.2 Ergebnisse der Blutwerte.....	85
5.3.2.1 Serumamyloid A	85
5.3.2.2 Fibrinogen	87
5.3.2.3 Totalprotein.....	88
5.3.2.4 Hämatokrit und Laktat	90
5.3.2.5 Entwicklung hämolytische Anämie postoperativ	92
5.3.2.6 Entwicklung postoperativer Colitis	93
5.4 Diskussion der postoperativen Komplikationen	95
5.4.1 Wundinfektionen innerhalb zehn Tagen postoperativ.....	95
5.4.2 Wundinfektionen innerhalb dreißig Tage postoperativ	98
6. Zusammenfassung.....	100
7. Summary	102
8. Literaturverzeichnis.....	104
9. Publikationsverzeichnis.....	116
10. Danksagung.....	119
11. Interessenkonflikte	121

12. Selbstständigkeitserklärung122

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AB	Antibiotikum
<i>Acc.baumannii/Acc.bm.</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
BID	zweimal tägliche Gabe
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
<i>Cl.</i>	<i>Clostridium</i>
<i>Cl. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
5D	fünf Tage Antibiotikagabe
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>E.coli</i>	<i>Escherischia coli</i>
<i>ESBL</i>	Extented-Spektrum-beta-Laktamase-Bildner
F1	Fibrinogen
<i>Fusobac.</i>	<i>Fusobacterium</i>
g/dl	Gramm/Deziliter
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
g/l	Gramm/Liter
h	hours (Stunden)
hgr.	hochgradig
HKT	Hämatokrit
IL-1	Interleukin 1
I.U./kg	internationale Einheiten/Kilogramm
Kon./konv.	konventionell
l	Liter
Lac	Laktatwert
Log.	logistisch
Max	Maximum
MDR	multi drug resistant

<i>Meth.res. Staph.</i>	<i>Methicillin resistant Staphylococcus</i>
Min	Minimum
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
mg/ml	Milligramm/Milliliter
mg/kg	Milligramm/Kilogramm
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mmol/l	Millimol/Liter
µg	Mikrogramm
<i>MRSA</i>	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MDR	Multidrug resistant Bacteria
Meth. res.	Methicillin resistant
n.b.	nicht bestimmbar
Nr.	Nummer
n.s.	nicht signifikant
NW	Nachweis
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug(s)
o.	oder
obB.	ohne besonderen Befund
OP	Operation
OR	Odds ratio
post OP/po	postoperativ
s./sign.	signifikant
SAA	Serumamyloid A
SID	einmal tägliche Gabe
SS	Single Shot
SSI	surgical site infections
<i>Staph.</i>	<i>Staphylococcus</i>
<i>Strep.</i>	<i>Streptococcus</i>
TÄHAV	tierärztliche Hausapothekenverordnung
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha

TP	Totalprotein
V.a.	Verdacht auf
V. jugularis	Vena jugularis
WBC	White blood cells (Leukozyten)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ablauf der Studie in Form einer Zeitachse.	26
Abbildung 2 Tupfer- und Kotprobenröhrchen der Studie.....	28
Abbildung 3 Verwendete Blutprobenröhrchen.....	29
Abbildung 4 Randomisierte Umschläge mit der ausgewählten Gruppe.....	30
Abbildung 5 Bauchnaht obB, Gesamtscore bei 0.	35
Abbildung 6 Postoperative Wundinfektion mit purulenter Exsudation, Exsudationsscore 3.	36
Abbildung 7 Wundbeurteilung Tag 3, konventionelle Gruppe.....	47
Abbildung 8 Wundbeurteilung Tag 5, konventionelle Gruppe.....	48
Abbildung 9 Wundbeurteilung Tag 10, konventionelle Gruppe.....	48
Abbildung 10 Wundbeurteilung Tag 3, Single-Shot Gruppe.	49
Abbildung 11 Wundbeurteilung Tag fünf, Single-Shot Gruppe.....	49
Abbildung 12 Wundbeurteilung Tag 10, Single-Shot Gruppe.	50
Abbildung 13 Fibrinogenwerte der Pferde mit Wundinfektionen, Nummer des Pferdes symbolisch und farblich dargestellt, SS: Single Shot.....	71
Abbildung 14 SAA-Verlauf der Pferde mit Wundinfektionen, Nummer des Pferdes symbolisch und farblich dargestellt, SS: Single Shot.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Wundscores, Kriterium Exsudation.	34
Tabelle 2 Einteilung der Wundscores, Kriterium Schwellung.	34
Tabelle 3 Einteilung der Wundscores, Kriterium Nahtdehiszenz.	34
Tabelle 4 Verteilung der verschiedenen Rassen in Anzahl n und in Prozent.	40
Tabelle 5 Blutwerte präoperativ (Mittelwert, Minimum/Maximum, Anzahl Pferde über/unter Referenzbereich [Gehlen 2017, Taylor und Hiller 2004]).	44
Tabelle 6 Auswertung Gesamtscores, signifikante Unterschiede (s: signifikant, n.s.: nicht signifikant).....	45
Tabelle 7 Auswertung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen.....	46
Tabelle 8 Signifikante Unterschiede aller erhobenen Blutparameter postoperativ (s: signifikant, n.s.: nicht signifikant).	52
Tabelle 9 Signifikante Unterschiede WBC an den einzelnen Tagen zwischen den Gruppen (5 Tage: fünf Tage Antibiose Gruppe), Wert x 10 ⁹ /l.....	53
Tabelle 10 Minimum/Maximum, Mittelwert der SAA-Werte in µg/ml u. signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen an den einzelnen Tagen (SS: Single-Shot, konvent.: konventionell).....	54
Tabelle 11 SAA-Werte der fünf Pferde mit Wundinfektion innerhalb der zehn Tage in µg/ml (T: Tag).	55
Tabelle 12 Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) aller Fibrinogen-Werte postoperativ in mg/dl, sign. Unterschiede (n.b.: nicht bestimmt).	56
Tabelle 13 Fibrinogenwerte in mg/dl postoperativ der fünf Pferde mit Wundinfektion, T: Tag.	57
Tabelle 14 Verlauf stark veränderter Totalproteinwerte in g/dl.....	58
Tabelle 15 Totalproteinwerte postoperativ (Mittelwert ± Standardabweichung) in g/dl.....	59
Tabelle 16 Postoperative Hämatokritwerte der drei Pferde mit hämolytischer Anämie in %, n.m.: nicht messbar.....	60
Tabelle 17 Laktatwerte Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) in mmol/l.61	
Tabelle 18 Ergebnisse Tupferproben der Nase an den einzelnen Beurteilungstagen.....	63
Tabelle 19 Ergebnisse Kotproben an den einzelnen Beurteilungstagen.....	63
Tabelle 20 Tupfer- und Kotprobenergebnisse prä- und post OP der fünf Pferde mit Colitis (kein NW: kein Nachweis, Clostr. perf.: Clostridium perfringens, Acc.bm: Acinetobacter baumannii, SS: Single-Shot, 5d: konventionell).	66
Tabelle 21 Exsudation/ Schwellung/ Nahtdehiszenz an den einzelnen Evaluationstagen der fünf Pferde mit Wundinfektion, SSI: Wundinfektion, po: post OP.	67
Tabelle 22 Entzündungswerte der fünf Pferde mit Wundinfektionen.....	68
Tabelle 23 Wundtupferergebnisse der fünf Wundinfektionen, NW: Nachweis, Res.: Resistenzen.....	72

1. Einleitung

Die Gabe von Antibiotika ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin weit verbreitet. Der breite Einsatz dieser Medikamente bei bakteriell bedingten Erkrankungen resultiert inzwischen in einer zunehmenden Entwicklung von bakteriellen Resistenzen, die die Wirkung der eingesetzten Präparate teilweise oder vollständig herabsetzt (Antão und Wagner-Ahlf 2018). Dies wird zukünftig zu immer größer werdenden Versorgungslücken in der Medizin führen (Antão und Wagner-Ahlf 2018). Wünschenswert wäre es, den Einsatz von Antibiotika im medizinischen und veterinärmedizinischen Bereich zu minimieren, um ein weiteres Fortschreiten von Resistenzbildungen zu vermeiden/zu reduzieren. Schätzungsweise sterben jährlich fast 700.000 Menschen weltweit an den Folgen einer bakteriellen Infektion, die mit Antibiotika nicht mehr behandelbar ist (Antão und Wagner-Ahlf 2018). Da sich diese Thematik inzwischen zu einem globalen Problem entwickelt hat, wird es notwendig, in allen möglichen Bereichen den Antibiotikaeinsatz zu reduzieren.

Richtlinien für die antimikrobielle Therapie empfehlen eine möglichst kurze Therapiedauer, um die Entwicklung resistenter Pathogene zu verhindern (Morley et al. 2005).

In der Pferdemedizin ist es immer noch gängig, eine prophylaktische antimikrobielle Therapie von fünf bis sieben Tagen und teilweise auch darüber hinaus zu nutzen (Traub-Dargatz et al. 2002). Da Kolik Operationen (Kolik OP) bei Pferden in der Regel als sauber oder sauber-kontaminierte chirurgische Eingriffe kategorisiert werden, scheint die Gabe einer Single-Shot Antibiose als Prophylaxe möglich und auch ratsam (Bratzler und Houck 2005, Cruse und Foord 1980).

Ziel dieser Dissertation war es, der Frage nachzugehen, ob eine einmalige intraoperative Antibiotikagabe bei laparotomierten Pferden im Rahmen einer Kolikoperation ausreichend ist. Der Einsatz von Antibiotika soll auf ein Minimum reduziert, dabei dennoch eine gute medizinische Versorgung des Patienten gewährleistet werden. Verglichen wurde eine standardmäßige, konventionelle Antibiotikastrategie, die sich postoperativ (post OP) über fünf Tage erstreckte, mit einer einmaligen (Single-Shot) Gabe intraoperativ.

Hauptfrage:

1. Ist eine Single-Shot Antibiotikagabe gleichwertig zu dem konventionellen perioperativen Antibiotikamanagement hinsichtlich möglicher, postoperativer Komplikationen?

Detailfragen:

1. Welchen Einfluss hat das perioperative Management (Single-Shot versus konventionell) auf die Entzündungsparameter im Blut des Pferdes? Welchen Einfluss hat das perioperative Antibiotikamanagement auf die Entwicklung resistenter Bakterien in der Nase und dem Kot?

2. Literatur

2.1 Bakterien

2.1.1 Vorkommen und Definition

Vor 3,5 Milliarden Jahren wurden die ersten Spuren dieser Prokaryoten entdeckt, eine Erforschung der medizinischen Mikrobiologie erfolgte erst Ende des 19. Jahrhunderts durch Robert Koch und Louis Pasteur (Valentin-Weigand 2011).

Da Bakterien nur ein Kernäquivalent und keinen echten Zellkern besitzen, werden sie zu der Gruppe der Prokaryoten gezählt, ihre Größe variiert zwischen 0,5 bis 30 µm (Krüger und Seidler 2007).

Anhand ihrer Sequenzen und ihrer phänotypischen Merkmale erfolgt eine Einteilung dieser Mikroorganismen (Valentin-Weigand 2011). Es werden verschiedene Variationen des Zusammenlebens zwischen diesen Mikroorganismen mit ihren Wirten unterschieden, in denen kein Schaden für eine der Parteien entsteht (Valentin-Weigand 2011). Zu nennen wären hier der Kommensalismus, der Mutualismus und die Symbiose (Valentin-Weigand 2011). Existiert ein Zusammenleben in gegenseitiger Abhängigkeit, handelt es sich um eine Symbiose, sind diese Organismen dabei nicht voneinander abhängig, existiert der Mutualismus, der für die Mikroflora im Verdauungstrakt eines Individuums ein Beispiel ist (Valentin-Weigand 2011). Einseitiger Vorteil in der Lebensgemeinschaft bezeichnet den Kommensalismus (Valentin-Weigand 2011). Vermehren sich jedoch fakultativ oder obligat pathogene Erreger in einem Makroorganismus, spricht man von einer Infektion (Mayr 2007).

2.1.2 Aufbau

Anhand der vier Hauptgruppen grampositiv, gramnegativ, zellwandlos und obligat intrazellulär werden Bakterien, die Erkrankungen auslösen, unterteilt (Valentin-Weigand 2011). Bakterienzellen enthalten als Zellorganellen und Zellbestandteile Ribosomen, Granula, eine Zytoplasmamembran, Membranproteine und ihr Bakteriengenom, welches sich anders als zu den Eukaryoten in keinem Zellkern befindet und oft zusätzlich eine extrachromosomale Form der Desoxyribonukleinsäure (DNA) enthält (Valentin-Weigand 2011). Diese extrachromosomale DNA (auch Plasmide genannt) kann eine Ausprägung von Toxin- oder Resistenzbildung gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen enthalten, welche mobilisierbar gemacht werden und dadurch zu einem Selektionsvorteil führen können (Valentin-Weigand

2011). Die Erbinformation der Bakterien umfasst gestreckt eine DNA-Länge von 1,1-1,3 mm, sie liegt zumeist als ringförmiges Chromosom im Zytoplasma (Krüger und Seidler 2007).

Prokaryonten besitzen bis auf wenige Ausnahmen eine Zellwand, die z.T. 50% der Bakterienmasse ausmachen kann (Krüger und Seidler 2007). Die Zellwand dieser Mikroorganismen unterscheidet sich anhand ihrer Morphologie, im Vorhandensein einer äußeren Membran und dem daraus entstehenden periplasmatischen Raum (gramnegativ) oder der Abwesenheit dieser Membran (grampositiv) (Valentin-Weigand 2011). Grampositive Bakterien besitzen zusätzlich eine dicke Peptidoglykanschicht (Valentin-Weigand 2011).

Anhand dieser Variationen entsteht eine unterschiedliche Gram-Färbung, welche von dem dänischen Arzt Christian Gram 1884 entwickelt wurde, die auf der Fähigkeit der Penetration von Kristallviolett durch Bakterienwände beruht und zu einer Unterteilung in die Hauptgruppen führt (Krüger und Seidler 2007). Weitere Außenschichten bestehen aus einer Kapsel, die zur Bildung von Biofilmen nutzbar gemacht werden kann (Valentin-Weigand 2011). Fimbrien und Pili dienen zur Anheftung der Bakterienzelle an anderen Zellen, zur Konjugation von DNA oder zufälligen Inversion eines DNA-Fragments und zur Fortbewegung (Valentin-Weigand 2011). Einige Arten bilden Endosporen aus, die ihnen eine erhöhte Tenazität ermöglichen (Valentin-Weigand 2011).

2.2 Resistenzbildung in Bakterien

2.2.1 Auftreten der Resistenzen

Reagieren Keime nicht mehr auf eine bestimmte minimale Hemmstoffkonzentration, auf die sie vorher gut angesprochen haben, spricht man von einer Resistenzentwicklung (Krüger und Seidler 2007).

Eine Unterteilung von Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen lässt sich in eine primäre natürliche Resistenz, die aufgrund verschiedener Morphologie und der verschiedenen Wirkmechanismen der Antibiotika (AB) gegeben ist und einer sekundären Resistenz, die im Laufe der Zeit erworben worden ist, unterscheiden (Richter und Scherkl 2016). Kennzeichnend für die primäre intrinsische Resistenz ist ein fehlender Angriffspunkt des Wirkstoffes in der Bakterienzelle oder das Auftreten von Penetrationsbarrieren (Hauschild et al. 2004, Richter und Scherkl 2016). Es erfolgte kein vorheriger Kontakt mit einem Antibiotikum bei allen Stämmen der Spezies eines Keimes und somit ist eine Hemmung zellspezifischer Abläufe durch das eingesetzte Pharmazeutikum nicht möglich (Hauschild et al. 2004, Richter und Scherkl 2016). Primärresistenzen werden grundsätzlich chromosomal codiert (Krüger und Seidler 2007).

Die sekundäre Resistenz entsteht durch den Erwerb eines resistenten Gens oder der Entwicklung von Veränderungen im Genom des Bakteriums unter Einsatz eines bestimmten Antibiotikums, was zu einem Selektionsvorteil führt (Richter und Scherkl 2016).

Eine Selektion der Sekundärresistenzen erfolgt durch den Langzeiteinsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen unter der bakteriostatischen Konzentration, ihre Entstehung durch spontane Mutationen treten mit einer Häufigkeit von 10^{-7} bis 10^{-9} auf (Krüger und Seidler 2007). Es existiert ein fließender Übergang zwischen der primären und sekundären Resistenz (Krüger und Seidler 2007).

Eine Beeinflussung und Beschleunigung der Selektion resistenter Bakterien erfolgt durch den erhöhten Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe, weshalb der Einsatz von in-vitro-Sensitivitätstests vor Einsatz eines Antibiotikums eine immer größere Rolle einnimmt (Valentin-Weigand 2011). Aufgrund der hohen Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika in den Kliniken herrschen hohe Selektionsdrücke, welche zu einer Akkumulation von hochresistenten Bakterienpopulationen führen (Hauschild et al. 2004).

In einem Großteil klinischer Bakterienisolate existiert ein extrachromosomales Plasmid, welches Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika bestimmt (Benveniste und Davies 1973). Existieren Resistenzen auf ruhenden Genen, gelangen sie durch die Anwesenheit des Wirkstoffes zur Expression (Krüger und Seidler 2007).

Spezifische Enzyme in natürlichen Isolaten verändern die Struktur der Antibiotika, sodass diese Stoffe in der Zelle nicht mehr mit ihrem Ziel interagieren können (Benveniste und Davies 1973). Dabei kann ein Enzym mehrere Antibiotikaklassen beeinflussen (Benveniste und Davies 1973). Neben der natürlichen Resistenz von Bakterien gegenüber spezifischen Antibiotika aufgrund des Vorkommens bestimmter Enzyme, existiert weiterhin die Möglichkeit einer entstehenden Antibiotikaresistenz aufgrund von Mutationen in den chromosomalen Genen oder durch horizontalen Gentransfer zwischen den Bakterien (Blair et al. 2014).

Mutationen können spontan (durch z.B. ionisierende Strahlung) oder induziert (durch z.B. chemische, physikalische oder biologische Wirkstoffe) auftreten, der veränderte Genotyp der Mutante muss nicht zwangsläufig zu einem veränderten Phänotyp führen (Valentin-Weigand 2011).

Bakterienzellen, in denen multiple Mutationen stattfanden, vergrößern Mortalität und Morbidität des Patienten durch ein hohes Level an Resistenz gegenüber antimikrobiellen Substanzen und reduzieren dadurch die Therapiemöglichkeiten dieser Mikroorganismen, was in längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten resultiert (Davies und Davies 2010).

2.2.2 Methoden der Inaktivierung von Antibiotika

Eine Entwicklung von antimikrobiellen Wirkstoffen erfolgt synthetisch (1936: Sulfanilamid), biologisch durch eine Fermentation (1941: Benzylpenicillin) und biosynthetisch durch Derivatisierung biologisch hergestellter Antibiotika (Trolldenier 2004).

Bakterien nutzen verschiedene Möglichkeiten der Inaktivierung von Antibiotika (Richter und Scherkl 2016). Die drei Hauptgruppen der Resistenzmechanismen von Bakterien sind die reduzierte intrazelluläre Ansammlung von Wirkstoffen, eine enzymatische Inaktivierung der Antibiotika oder morphologische Veränderungen der Angriffsstellen der Wirkstoffe (Richter und Scherkl 2016).

Ein herausragender Mechanismus zur temporären oder permanenten Resistenz ist die Modulation von Ein- und Ausstrom von antimikrobiellen Substanzen (Fernández und Hancock 2012). In der Resistenzentwicklung von klinischen Isolaten beeinflussten Mutationen die Expression oder Funktionalität von Porinen und Ausstropmpumpen der Zellen (Fernández und Hancock 2012).

Ein Faktor, der dabei eine zentrale Rolle spielt, ist die Dosierung und Aufnahmezeit der Antibiotika (Fernández und Hancock 2012). Werden Bakterienzellen subhemmender Dosierung von Antibiotika ausgesetzt, führt dies zu einer Dysregulation von der Porinexpression und den Ausstromsystemen (Fernández und Hancock 2012). Diese Zellen können anschließend eine Gabe von Antibiotika in normaler Dosierung besser überstehen (Fernández und Hancock 2012). Auf der anderen Seite kann eine intensive, anhaltende Immission von Antibiotika die Bakterienzellen mit Mutationen selektieren, die durch diese Mutation eine reduzierte Porinexpression oder begünstigten Ausstrom von Antibiotika bewirken (Fernández und Hancock 2012). Eine verminderte Aufnahme des Wirkstoffes durch die Bildung von Permeabilitätsbarrieren führt ebenso zu einer verminderten Wirkstoffkonzentration in der Bakterienzelle (Richter und Scherkl 2016).

Durch Punktmutationen in speziellen Genen entsteht ein weiterer Resistenzmechanismus der Mikroorganismen durch die Veränderung des molekularen Ziels der Antibiotika, welcher in einer schnelleren Resistenz resultieren kann (Wright 2011).

Eine regioselektive, hoch effiziente Veränderung des Ziels der Antibiotika ist weiterhin durch das Katalysieren durch Enzyme möglich (Wright 2011).

Durch den Ersatz von Zielstrukturen mit unempfindlichen analogen Strukturen (z.B. Sulfonamidresistenz) oder den Schutz der Stellen, die von den Wirkstoffen angegriffen werden (z.B. Tetracyclinresistenz) entstehen ebenfalls Modifikationen, die zu Resistenzbildung führen (Richter und Scherkl 2016). Als Beispiel sind Bakterien wie z.B. *Staphylokokken*, *Pneumokokken* oder *Pasteurellen* zu nennen, bei denen die Penicillinbindungsproteine modifiziert wurden, sodass die genannte Wirkstoffgruppe der Antibiotika nicht mehr binden

kann (Krüger und Seidler 2007). Mit dem Einsatz der Beta-Laktam-Antibiotika wurden gramnegative Bakterien isoliert, die das Enzym Beta-Laktamase produzieren, welches durch Angreifen der Peptidbindung im Beta-Laktam-Ring in sensitiven Penicillinen und Cephalosporinen zu einer enzymatischen Inaktivierung der antibakteriellen Wirkung führt (Sykes und Matthew- 1976). Es erfolgte eine Entwicklung zahlreicher verschiedener Beta-Laktamasen, deren Verbreitung klonal oder horizontal über Gentransfer erfolgte (Krüger und Seidler 2007). Bekannt sind inzwischen mehr als hundert verschiedene Beta-Laktamasen mit verschiedenen Substratspektren, teilweise ist eine Inaktivierung mit Clavulansäure bei einigen Vertretern unmöglich (Richter und Scherkl 2016).

Eine weitere Möglichkeit der Abwehr von antimikrobiellen Substanzen ist die Erstellung eines molekularen Bypasses, der nicht sensitiv auf die eingesetzten Antibiotika ist, als Beispiel wäre hier die Resistenz zu Glykopeptidantibiotika wie beispielsweise Vancomycin zu nennen (Wright 2011). Dabei erfolgt ein aktiver Efflux des Antibiotikums durch membranständige Transportsysteme und führt zu einer Entfernung des Antibiotikums aus der Zelle (Krüger und Seidler 2007).

Häufig treten komplette oder partielle Kreuzresistenzen gegenüber chemisch ähnlichen Antibiotika auf (Richter und Scherkl 2016). Resistenzgene können mittels spezifischer Gensonden bzw. der Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden (Krüger und Seidler 2007).

2.2.3 Weitergabe der antibiotikaresistenten Gene

Eine Weitergabe von resistenten Genen zwischen den Bakterienzellen kann horizontal oder vertikal entstehen (Valentin-Weigand 2011).

Mit den drei wichtigsten Faktoren Plasmide, Bakteriophagen und extrazellulärer DNA werden über die Prozesse Konjugation, Transduktion und natürlicher Transformation horizontaler Gentransfer betrieben (Lerminiaux und Cameron 2019). Universelle genetische Eigenschaften einer Bakterienzelle werden durch Plasmide und Bakteriophagen repräsentiert (Lerminiaux und Cameron 2019).

Plasmide enthalten nicht essenzielle genetische Informationen, die Überlebensvorteile bieten, man unterscheidet in R-Plasmide (vermitteln Resistenzen) und F-Plasmide (vermitteln Ausbildung eines Pilus) (Valentin-Weigand 2011). Ein Verlust von Plasmiden in Abwesenheit von einem entsprechenden Selektionsdruck ist möglich (Valentin-Weigand 2011).

Die Beobachtung des Transfers von antibiotikaresistenten Genen durch Bakteriophagen in Laboren zeigt, dass Transduktion die Bildung von Antibiotikaresistenzen im klinisch relevanten *Staphylococcus (Staph.) aureus* ermöglicht (Lerminiaux und Cameron 2019). In einer weiteren

Studie wurde die Übertragungsmöglichkeit von Tetrazyklin und Penicillin resistenten Genen über Bakteriophagen an Isolaten des *Staph. aureus* gezeigt (Mašlaňová et al. 2016).

Die Konjugation beschreibt den Austausch von Resistenzen über direkten Zellkontakt, bei der Transduktion erfolgt die Übertragung mittels Bakteriophagen (Richter und Scherkl 2016). Der genetische Transfer bei der Konjugation erfolgt durch den physikalischen Kontakt der Donorzelle mit der Rezipientenzelle unter Ausbildung einer Konjugationsbrücke (Valentin-Weigand 2011).

Weitere doppelsträngige DNA-Moleküle sind die Transposons, die einen Ortswechsel vollziehen können, aber zur Replikation ihrer DNA in ein Plasmid oder Bakteriengenom integrieren müssen (Valentin-Weigand 2011, Richter und Scherkl 2016). Im Gegensatz dazu sind die Plasmide zur autonomen Replikation fähig (Valentin-Weigand 2011).

Wird freie DNA (von z.B. lysierten Bakterienzellen aufgenommen) und führt zu einer Veränderung im Empfänger genom, spricht man von einer Transformation (Valentin-Weigand 2011). Nicht alle Bakterien sind zu einer Transformation fähig, ihr erster Nachweis gelang 1920 Frederick Griffith an *Streptococcus pneumoniae* (Valentin-Weigand 2011).

Eine Übertragung der Resistenzen ist mittels direkten und indirekten (über z.B. Lebensmittel zwischen Tier und Mensch) Kontakten möglich (Richter und Scherkl 2016).

2.2.4 Erregerspektrum resistenter Vertreter

Eine große Anzahl von Erkrankungen in Menschen und Tieren wird in der Regel von den gramnegativen Bakterien wie *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* und *Klebsiella pneumoniae* ausgelöst (Davies und Davies 2010). Hierbei existiert eine strenge Verbindung zwischen der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und deren medikamenteller Nutzung zur Bekämpfung der ausgelösten Erkrankungen (Davies und Davies 2010).

Vorrangig Bakterien, die im Vordergrund beim Auslösen einer pyogenen Wundinfektion stehen, sind *Staphylococcus aureus* und *epidermidis*, sowie *Streptococcus pyogenes* und *zooepidemicus* (Dietz 2004). Weiterhin in großer Häufigkeit werden *Proteus vulgaris*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* und *Escherichia coli (E.coli)* isoliert (Dietz 2004). Eine Resistenzbildung ist auch bei diesen Vertretern zu beobachten (Dietz 2004).

Weitere Erreger nosokomialer Infektionen, die vor allem in den letzten Jahren nachgewiesen werden konnten, sind *Acinetobacter baumannii* und *Corynebacterium urealyticum* (Dietz 2004).

Auch *Pseudomonas aeruginosa*, ein weiterer häufiger Keim, der pyogene Wundinfektionen auslöst, hat sich zu einer großen nosokomialen Bedrohung entwickelt (Dietz 2004, Davies und Davies 2010).

Beta-Laktamase bildende *Enterobacteriaceae* treten häufig als chirurgisch wichtige nosokomiale Infektionen auf (Leaper 2004). Sie sind vor allem mit respiratorischen, urogenitalen und Infektionen der Blutbahn assoziiert (Leaper 2004). Beta-Laktamasen sind Enzyme, die auf den Beta-Laktamring einer Antibiotikagruppen einwirken und von *E.coli* und anderen gramnegativen Bakterien als Resistenzmechanismus synthetisiert werden (Bush und Fisher 2011). Mit einem vergrößertem Substratspektrum und veränderter Substrataffinität entwickelten sich die Extended-Spectrum-Betalactamases (ESBL), deren Enzyme Aminocephalosporine und Monobactamantibiotika hydrolysieren und mittels Beta-Laktamase-Hemmern wie Clavulansäure blockiert werden (Gniadkowski 2008, Bush und Fisher 2011). Weiterhin wurde ein ansteigendes Auftreten von Vancomycin-resistenten *Enterokokken* bei schwererkranken Patienten an der Beatmung festgestellt (Leaper 2004). Bei einem weiteren bekannten Vertreter handelt es sich um den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (Duckworth 2003). Das zusätzliche Penicillinbindungsprotein PBP2a verleiht den *Staphylokokken* die Methicillinresistenz (MRS), in dem es die Transpeptidasefunktion des eigentlichen PBP2 während der Zellwandsynthese in Anwesenheit von Beta-Laktamaseantibiotika ersetzt (Pinho et al. 2001, Merlino et al. 2002). Das mobile Genelement *staphylococcal cassette chromosome mec (SSmec)* codiert die Methicillinresistenz (Katayama et al. 2000, Katayama et al. 2001). Besitzt *Staphylococcus aureus* eine Methicillinresistenz, spricht man von MRSA (Walther 2021). Da die Resistenzausbreitung einen immer stärker werdenden Anstieg in der Human- und Veterinärmedizin verzeichnet, ist die Prüfung der Empfindlichkeit der Bakterien mithilfe eines in-vitro-Sensitivitätstests auf das einzusetzende Antibiotikum essenziell (Valentin-Weigand-2011). Hierbei erfolgt eine Einteilung in resistent, sensibel und intermediär anhand der Messung der minimalen Hemmkonzentration (Valentin-Weigand 2011).

2.3 Nosokomiale Infektionen

Steht die Präsenz von Erregern oder deren Stoffwechselprodukten in einem zeitlichen Zusammenhang zu einem Klinikaufenthalt, handelt es sich um eine nosokomiale Infektion (Hauschild et al. 2004). Humanmedizinisch sind die häufigsten nosokomialen Infektionen Pneumonien mit 19%, Wundinfektionen mit 29% und Harnwegsinfektionen mit 45% (Hauschild et al. 2004).

Von den jährlich 18 Millionen stationären Patienten in Deutschland, erleiden 900.000 eine nosokomiale Infektion, was eine Infektionsrate in bundesdeutschen Krankenhäusern zwischen vier bis fünf Prozent und durchschnittlich zehn zusätzliche Aufenthaltstage im Krankenhaus

bedeutet (Zastrow 2016). Eine Todeszahl zwischen 30.000 bis 40.000 verstorbener Patienten mit oder an nosokomialen Infektionen wurde dokumentiert (Zastrow 2016).

Nosokomiale Infektionen werden in exogene Infektionen (Keime aus Patientenumgebung) und endogene Infektionen (Entstehung infolge von medizinischen Maßnahmen durch die patienteneigene Keimflora) unterteilt, das Auftreten des verursachenden Erregers ist hierbei epidemisch (Hauschild et al. 2004). Eine Übertragung von nosokomialen Infektionen erfolgt durch die am häufigsten auftretenden Kontaktinfektionen über spezifischen Vektoren wie z.B. Nahrungs-/Futtermittel, Wasser Mücken oder medizinisches Verbrauchsmaterial wie Venenkatheter (Hauschild et al. 2004). Nosokomiale Infektionen entstehen meistens 48 Stunden nach Unterbringung in einer Klinik (Ahern und Richardson 2012).

Typische Erreger, die nosokomiale Infektionen verursachen, sind in der Regel fakultativ pathogene Keime, die zum Großteil zur physiologischen Flora des Menschen gehören (Zastrow 2016). Als Beispiele wären *Streptokokken* im Mund-Rachenraum, Koagulase-negative *Staphylokokken* auf der Haut oder *E.coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus* im menschlichen Magendarmtrakt zu nennen (Zastrow 2016). Nosokomiale Infektionserreger bei Pferden sind *Clostridium spp.*, *MRSA*, *Pseudomonaden*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* und *Klebsiella* (Koterba et al. 1986, Båverud 2002, Feary und Hassel 2006, Ahern und Richardson 2012).

Von höchster Wichtigkeit ist es, Antibiotika nur im Rahmen von medizinischen Notwendigkeiten in Form von Prophylaxe, Metaphylaxe und Therapie einzusetzen, um eine Selektion von Resistenzen zu vermeiden, wobei eine Prophylaxe mit Antibiotika nur in strengen vereinzelt Fällen indiziert sein sollte (Richter und Scherkl 2016).

Eine klare Voraussetzung für die Verbesserung der Kontrolle infektiöser Erkrankungen ist primär die Anerkennung der Existenz nosokomialer Infektionen und deren Möglichkeit der Prävention (Soule und Huskins, 1997). Um einen erleichterten Austausch von Fachwissen und Informationen zu bekommen und dadurch das Ziel nosokomiale Infektionen zu reduzieren, engagierte sich die International Federation of Infection Control (IFIC) (Soule und Huskins 1997). Die Prävention von nosokomialen Infektionen in Kliniken und Praxen setzt die Einhaltung grundlegender hygienischer Maßnahmen wie z.B. korrekte Händereinigung und-Desinfektion, Tragen und Wechseln von Schutzkleidung und Reinigung und Desinfektion der Einrichtung voraus (Hauschild et al. 2004). Spezielle hygienische Präventionsmaßnahmen bei aller Art von Eingriffen, die nur unter sterilen Bedingungen geschehen sollten, sind ebenfalls einzuhalten (Hauschild et al. 2004).

Auch in den veterinärmedizinischen Kliniken und Praxen gibt es eine Steigerung des Auftretens derartiger Infektionen (Hauschild et al. 2004). In weiteren Studien wird gezeigt, dass auch *Acinetobacter baumannii* und *Enterococcus faecium* wichtige, immer häufiger

auftretende Erreger in Bezug auf nosokomiale Infektionen sind, die ebenfalls Multiresistenzen aufzeigen (Boerlin et al. 2001).

2.4 Chirurgische Wundinfektionen

Als Risikofaktoren zur Entstehung postoperativer Wundinfektionen werden die hygienischen Maßnahmen zur Vorbereitung des Eingriffs, externe Infektionsherde außerhalb des Operationsfeldes, die Operationsart- und Dauer, sowie patientenspezifische Risikofaktoren genannt (Hauschild et al. 2004).

Neben den chirurgischen Risikofaktoren sind auch akute sowie chronische Begleiterkrankungen (im Herz-Kreislaufsystem, im Nervensystem, im Endokrinium, im Verdauungsapparat, im Harn- und Geschlechtsapparat) des Patienten zu ermitteln (Bonath 2004).

In einer Notfallsituation wie z.B. der Kolik eines Pferdes stehen eine Schocktherapie als konservative Therapiemaßnahme im Vordergrund, bis die Narkose- und Operationsfähigkeit des Patienten wiederhergestellt wurde (Bonath 2004).

Weitere Faktoren, die als chirurgische Risikofaktoren verzeichnet wurden, sind inadäquate Vorbereitung der Haut im OP-Bereich, unzureichendes Rasieren und Vorbereiten des OP-Feldes, nicht ausreichende Antisepsis des Chirurgen im Hand und Unterarmbereich, kontaminierte Raumeinrichtung, unangebrachte chirurgische Kleidung im OP-Bereich, inadäquate Sterilisation der zu verwendeten Instrumente, eine überzogene Dauer der chirurgischen Intervention, eine unzureichende chirurgische Technik des Operateurs und eine ungeeignete antimikrobielle Prophylaxe (Wacha et al. 2010, Bratzler et al. 2013). Bewiesen wurde am Menschen, dass sich die Infektionsrate in der Operation stündlich verdoppelt (Hauschild et al. 2004).

In der equinen Chirurgie wurde gezeigt, dass die Chirurgen der unmittelbare Grund für die bakterielle Kontamination der chirurgisch gesetzten Wunden sind (Santschi 2006).

Dominierend bei chirurgischen Wundinfektionen sind Erreger wie *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* und *Escherichia coli* (Hauschild et al. 2004).

In verschiedenen Untersuchungen wird das Auftreten einer Wundinfektion zwischen 15% bis 50% angegeben (Torfs et al. 2010, Durward-Akhurst et al. 2013, Tnibar et al. 2013, Colbath et al. 2014, Anderson et al. 2015, Darnaud et al. 2016).

Im Pferdebereich reduziert das Anlegen eines abdominalen Verbands nach chirurgischer Intervention das Risiko postoperativer Infektionen (Smith et al. 2007, Tnibar et al. 2013).

2.5 Antibiotikamanagement

2.5.1 Antibiotikamanagement in der Humanmedizin

Der Beginn des Antibiotikaeinsatzes wird durch die Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming 1928 beschrieben, darauffolgend die Beschreibung von Prontosil 1935 durch Gerhard Domagk und die ersten Aminoglykoside 1944 durch S. Abraham Waksman (Krüger und Seidler 2007).

Anfang der 1980er Jahre wurde eine perioperative antibiotische Prophylaxe eingeführt, welche zu einer deutlichen Reduktion von postoperativen Wundinfektionen führte (Kujath et al. 2006). Einen selektiven Einsatz auf den auslösenden Erreger unter der Vermeidung von Nebenwirkungen für den Patienten, ist das Ziel des Einsatzes von Antibiotika (Trolldenier 2004).

Der Einsatz von Antibiotika vor Kontamination eines Gewebes verhindert eine bakterielle Proliferation (Burke 1961). Die perioperative antibiotische Prophylaxe verhindert die Besiedlung intraoperativ (intra OP) freigesetzter Erreger im Gewebe (Kujath et al. 2006).

Es existieren verschiedene Praktiken des Antibiotikamanagements in der chirurgischen Praxis (Classen et al. 1992). Ein Einsatz der antibiotischen Prophylaxe zwei Stunden vor Beginn des chirurgischen Eingriffs reduziert das Risiko von Wundinfektionen (Classen et al. 1992).

Eine Studie besagt, dass das niedrigste Risiko für das Entstehen von Wundinfektionen nach einem chirurgischen Eingriff mit dem Einsatz von Antibiotika in der präoperativen Phase korreliert (Classen et al. 1992). Die Studie von Classen et al. zeigte, dass die Gruppe der chirurgischen Patienten, die ihre antibiotische Prophylaxe von null bis zwei Stunden vor chirurgischer Inzision erhielt, die niedrigste Rate an Wundheilungsstörungen aufwies.

Eine höhere Rate an Wundheilungsstörungen besaßen Patienten, die ihre Antibiotika mehr als zwei Stunden vor der chirurgischen Inzision erhalten haben (Classen et al. 1992).

Eine weitere Studie zeigte, dass eine höhere Wundinfektion mit der präoperativen Antibiotikagabe 8-12 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff assoziiert war (Stone et al. 1976). Die präoperative Antibiotikagabe eine Stunde vor Beginn der Operation senkte die Rate der Wundinfektionen (Stone et al. 1976). Wurde keine antibiotische Prophylaxe verabreicht, zeigte dies eine deutliche Erhöhung der Inzidenz auf Wundinfektionen (Stone et al. 1976).

Der Einsatz von antibiotischer Prophylaxe eine Stunde vor Beginn der ersten Inzision zeigte sich vor allem bei der Nutzung von Beta-Laktam Antibiotika als sinnvoll (Classen et al. 1992). Faktoren wie chirurgische Technik, Immunstatus des Patienten, der Umfang bakterieller Kontamination und das Erreichen von adäquaten Antibiotikakonzentrationen im Gewebe wirken sich auf das Auftreten von chirurgischen Wundinfektionen aus (Bergamini und Polk 1989).

Chirurgische Risikofaktoren wie Art und Länge des chirurgischen Eingriffs, operative Technik, die Erfahrungen des behandelnden Chirurgen und die präoperative Vorbereitung des chirurgischen Wundfeldes beeinflussen das Entstehen von postoperativen Wundinfektionen in chirurgischen Patienten (Classen et al. 1992).

Die Konzentration des Antibiotikums im betroffenen Gewebe von chirurgischen Patienten geht mit der Effektivität der Infektionskontrolle einher (Bergamini und Polk 1989, Kujath et al. 2006). Eine Repetitionsdosis muss erfolgen, um einen ausreichend hohen Gewebsspiegel bis zum Wundverschluss beizubehalten (Bergamini und Polk 1989, Kujath et al. 2006). Die doppelte Halbwertszeit wird dabei als Zeitpunkt für die wiederholte Applikation des Antibiotikums empfohlen (Kujath et al. 2006).

Um eine Panresistenz zu verhindern, erfolgt eine Einstufung bestimmter Antibiotikagruppen in Reserveantibiotika, die nur mit strenger Indikation eingesetzt werden und vor allem der Bekämpfung von resistenten Erregern vorbehalten sind (Richter und Scherkl 2016).

Eine therapeutische Behandlung mit Antibiotika sollte immer erst nach einer Erregeridentifizierung und einem Antibiogramm stattfinden (Richter und Scherkl 2016). Eine kalkulierte Therapie auf Grundlage der Diagnostik bei schwerwiegenden Erkrankungen mittels eines Breitbandantibiotikums ist vor Eintreffen der bakteriologischen Diagnostik möglich (Richter und Scherkl 2016). Eine Antibiotikagabe über das Abklingen der Symptome hinaus ist notwendig, um eine Resistenzselektion zu vermeiden, eine drei bis siebentägige Behandlung wird geraten (Richter und Scherkl 2016).

2.5.2 Antibiotikamanagement in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin werden von über 1000 definierten Antibiotika nur eine geringe Anzahl verwendet (Trolldenier 2004).

Zur Behandlung bakterieller Infektionen ist auch in der Veterinärmedizin eine bakteriologische Diagnostik mit Erregeridentifizierung und ein Antibiogramm angezeigt (Richter und Scherkl 2016). Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums wird anhand einer hohen Wirkungspotenz und einem engen Wirkungsspektrum gegen den diagnostizierten Erreger ermittelt (Richter und Scherkl 2016). Es existiert keine Indikation zur antibiotischen Prophylaxe in sauberen, chirurgischen Eingriffen von kurzer Operationsdauer ohne die Verwendung von Implantaten (Southwood 2014). Eine prophylaktische antibiotische Therapie wird bei sauber-kontaminierten und kontaminierten Eingriffen empfohlen (Southwood 2014).

Bei chirurgischen Interventionen wird eine Antibiotikagabe 30 Minuten vor der Operation empfohlen, da vor dem Eingriff ein wirksamer Wirkstoffspiegel im Gewebe erreicht werden sollte (Hauschild et al. 2004). Anhand der gemessenen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs werden die Eliminationshalbwertszeiten des Antibiotikums berechnet, an denen die

Entscheidung über die Nachdosierung des Medikamentes getroffen werden, um einen gleichmäßig hohen Wirkstoffspiegel zur genauen bakteriostatischen und bakteriziden Hemmwirkung zu erhalten (Trolldenier 2004).

Ursache für ein Therapieversagen mit Antibiotika sind Resistenzen auf den Wirkstoff, falsche Anwendung des Mittels und/oder Fehldiagnosen (Richter und Scherkl 2016). Bei ausbleibendem Therapieerfolg nach zwei- bis dreitägiger antibiotischer Anwendung spricht man von einem Therapieversagen (Richter und Scherkl 2016).

Die klinische Symptomatik sollte unter der richtig eingeleiteten antimikrobiellen Therapie nach ein bis drei Tagen abklingen (Richter und Scherkl 2016). Die Antibiotikagabe muss immer einige Tage über das Abklingen der Symptome hinaus verabreicht werden, um Rezidive und Resistenzselektion zu vermeiden, welches in der Regel zwischen drei bis sieben Tage Behandlungsdauer betrifft (Richter und Scherkl 2016).

In der equinen Chirurgie wird aufgrund mangelnder Informationen über die ideale perioperative Prophylaxe für Pferde üblicherweise eine Kombinationstherapie mit Penicillin und Gentamicin verwendet (Southwood 2014). In einer Studie wurden 23 Pferdekliniken in Deutschland hinsichtlich ihrer perioperativen Prophylaxe befragt (Teschner et al. 2015). Diese zeigte, dass 34,8% die Kombinationstherapie mit Penicillin und Gentamicin nutzen, 21,7% nutzen ausschließlich Penicillin, 8,7% verwendeten Cefquinome, 4,3% entschieden sich für Marbofloxacin, 4,3% verwendeten eine Kombination mit Sulfonamiden und Trimetoprim, weitere 4,3% kombinierten Amoxicillin mit Gentamicin und 4,3% nutzen ausschließlich Amoxicillin (Teschner et al. 2015). Der typische Einsatz von prophylaktischer antimikrobieller Therapie in vielen equinen Kliniken beträgt fünf Tage oder darüber hinaus (Traub-Dargatz et al. 2002, Teschner et al. 2015). Eine verlängerte antimikrobielle Therapie bei Pferden erhöht das Risiko von Antibiotika-induzierter Colitis (Båverud et al. 1997).

Führt eine Enterokolitis zu einer systemischen Infektion und Bakteriämie ist der Einsatz von antibiotischen Medikamenten indiziert (Imhasly 2017). Zeigt ein adultes Pferd auf die Behandlung mit einem Antibiotikum anhaltenden Durchfall, ist ein Abbruch der Therapie mit dem entsprechenden Pharmazeutikum indiziert (Imhasly 2017). Nach einer bakteriologischen Kotuntersuchung ist eine Behandlung mit dem notwendigen Medikament wie z.B. Metronidazol bei Clostridiose angezeigt (Imhasly 2017). Bei Patienten mit anhaltend idiopathischen Durchfällen ist eine Eliminierung der Darmflora durch eine Metronidazolbehandlung möglich, was zum Aufbau einer neuen gesunden Darmflora führen soll (Imhasly 2017).

In der Chirurgie erfolgt eine Klassifizierung der Kontamination von chirurgischen Eingriffen in aseptisch (sauber), bedingt aseptisch (sauber-kontaminiert), kontaminiert und septisch (Hauschild et al. 2004). Anhand der Einteilung der Kontamination wird eine Entscheidung über die prä- und perioperative antimikrobielle Therapie getroffen (Hauschild et al. 2004).

Da Kolikoperationen bei Pferden in der Regel als sauber oder sauber-kontaminierte Operationen angesehen werden, ist hier die Gabe einer Single-Shot Antibiose als Prophylaxe ratsam (Bratzler und Houck 2005).

Um die Gefahr der Bildung von Nebenwirkungen, Resistenzbildung, die Auslösung allergischer Reaktionen oder eine Veränderung der Schleimhautflora zu verringern, ist eine generelle prophylaktische Verwendung von Antibiotika zu vermeiden (Trolldenier 2004). Ausnahmen betreffen chirurgische Interventionen, bei denen eine hohe Bakterieninokulation gegeben ist (Trolldenier 2004). Es wird eine einmalige Antibiotikagabe gewählt („Single-Shot“), die zum Zeitpunkt der Operation einen wirksamen Gewebsspiegel aufrechterhält und über 3-4 Stunden anhält (Trolldenier 2004).

Eine Antibiotikaaanwendung von mehr als 24 Stunden führt bereits zu einem Selektionsvorteil von resistenten Bakterien (Kroker 2010, Teschner et al. 2015). Die Richtlinien für antimikrobielle Therapie empfehlen eine möglichst kurze Therapielänge mit Antibiotika, um die Entwicklung resistenter Pathogene zu verhindern (Morley et al. 2005).

Die Verabreichung von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Nutztiermedizin oral über Futter- und Trinkwasser ist hinsichtlich korrekter Dosierungen und Kontaminationen der Stalleinrichtungen mit dem Antibiotikum problematisch (Richter und Scherkl 2016).

2.6 Resistenzen gegenüber Antibiotika

2.6.1 Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin

Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen ist inzwischen zu einem globalen Problem geworden (Tanwar et al. 2014). Es gibt Hinweise auf verschiedene Typen von antimikrobiellen Medikamentenresistenzen durch das Überstehen von Mikroorganismen im Anschluss an konventionelle Standardbehandlungen, was zu einem zunehmenden Problem in der Medizin wird (Tanwar et al. 2014).

Bereits in den 60er Jahren wurden Resistenzen, die auf Plasmiden codiert waren, gegen mehrere antimikrobiellen Wirkstoffe infolge des unkritischen Einsatzes von Antibiotika im therapeutischen Bereich in der Human- und Veterinärmedizin festgestellt (Krüger und Seidler 2007).

Zur Klassifizierung von Bakterien, die in der Humanmedizin typischerweise Infektionen auslösen, wurde 2012 ein Expertenvorschlag publiziert (Magiorakos et al. 2012). Um die individuelle Resistenz für jedes klinisch relevante Pathogen zu bestimmen, werden zuvor fest ausgewählte antibiotische Wirkstoffe verwendet, die die jeweiligen Antibiotikagruppen repräsentieren (Magiorakos et al. 2012).

Antibiotikaresistenzen verursachen nicht nur direkte Probleme in der Bekämpfung von Infektionen mit resistenten Erregern, sie erzeugen Problematiken in vielen Bereichen der Medizin, die ohne einen Einsatz von Antibiotika wie z.B. im Bereich der Transplantationsmedizin oder der Stammzelltherapie nicht auskommen (Subramaniam und Girish 2020). Eine Verhinderung der zukünftigen Bildung einer Panresistenz von bakteriellen Erregern ist essenziell, um eine zukünftige Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen zu gewährleisten (Richter und Scherkl 2016).

Aussichten in das Jahr 2050 zeigen anhand initialer Untersuchungen durch den kontinuierlichen Anstieg der Antibiotikaresistenzen eine jährliche Todesrate von 10 Millionen Menschen (O'Neill 2014). Geschätzt werden 300 Millionen Menschen aufgrund der Resistenzen verfrüht sterben (O'Neill 2014).

Weltweit verbreitet sind inzwischen die so genannten „MDR“ Mikroorganismen (Tanwar et al. 2014). Im Jahr 2010 wurde eine Definition von veterinärmedizinischen Pathogenen, die eine Resistenz gegenüber drei oder mehreren Antibiotikaklassen aufweisen, als MDR vereinbart (Schwarz et al. 2010).

Aufgrund des erheblichen Anstiegs immunsupprimierter Bedingungen durch häufige Patienten wie Diabetiker, HIV-Infektionen und Menschen, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wurde die Entwicklung von MDR zu einem natürlichen Phänomen, da die Körper immunsupprimierter Patienten als leichtes Ziel für krankenhaussassoziierte Keime zur Förderung der Ausbreitung von MDR beitragen (Tanwar et al. 2014). Trotz der Administration von angemessenen Dosierungen und der entsprechenden Zeitdauer der Medikamentengabe, überleben verschiedene mikrobielle Stämme, welches das Ausmaß der Resistenzentwicklung zeigt (Tanwar et al. 2014). Unterdrückte Immunfunktionen, schlechte Bioverfügbarkeit der Medikamente und ein Anstieg des Metabolismus bestimmter Medikamente sind weitere Faktoren (Tanwar et al. 2014).

Weiterhin wurde erwiesen, dass die Koagulase-negativen *Staphylokokken*, die von infizierten Tieren gewonnen werden konnten, dieselbe Spezies waren, die nosokomiale Infektionen beim Menschen verursachen (Kern und Perreten 2013).

Eine Klassifikation erfolgt in primäre und sekundäre Resistenzen (Loeffler und Stevens 2003). Hatte der Organismus zuvor keinen Kontakt zu dem entsprechenden Medikament, handelt es sich um eine primäre Resistenz, während sich eine sekundäre Resistenz nur nach Immission des Medikaments auf den Organismus entwickelt (Loeffler und Stevens 2003).

In der aktuellen Situation ist es umso wichtiger, dass ein Antibiotikaeinsatz nur nach strenger Indikation erfolgt (Richter und Scherkl 2016). Jeder Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Human- und Veterinärmedizin birgt das Risiko der Entwicklung von Resistenzen in den Bakterien, welches bei ungezieltem Einsatz, subtherapeutischer Dosis oder nicht angemessenen Behandlungszeiträumen noch potenziell ansteigt (Richter und Scherkl 2016).

Eine weitere Studie zeigte, dass die Stärke der Interaktion zweier Populationen ebenso eine Rolle in der Resistenzverteilung spielt wie der Einsatz von Antibiotika (Olesen 2020).

Mehr als 10% der Infektionen im Blut mit *Staphylococcus aureus* in 15 europäischen Ländern weisen eine Methicillin Resistenz auf, in einigen dieser Länder liegen die Resistenzraten bei ca. 50% (EARS-Net 2013). Eine Methicillinresistenz wurde im Jahr 1961 kurz nach der Einführung von Methicillin gemeldet (Duckworth 2003).

Im Vereinigten Königreich wurde ein deutlicher Anstieg von *MRSA*-assoziiierter Bakteriämie bei chirurgischen Patienten verzeichnet, der sich vom Jahr 1990 mit 1,7% auf 34% im Jahr 1998 erhöht hat (Reacher et al. 2000). Ursächlich damit in Verbindung stehend werden zentralvenöse Venenkatheter und Dialysekatheter betrachtet (Leaper 2004).

Aufgrund von verringerten antimikrobiellen Optionen und deren schlechteres Eindringen in verschiedene Körperbereiche wie z.B. bei der Behandlung von Knocheninfektionen und Endokarditis und möglichen unerwünschten Nebenwirkungen dieser angewandten Mittel, sind *MRSA*-Infektionen schwieriger zu behandeln (Duckworth 2003).

Kinder zeigen einen deutlich geringen Anteil an *MRSA* im Nasenrachenraum (Hauptreservoir von *MRSA*) gegenüber Erwachsenen, vor allem betroffen sind hier diejenigen Erkrankten mit deutlich längeren Krankenhausaufenthalten und häufigen Antibiotikatherapien (Hoffman et al. 2014). Der Übertragungsweg von *MRSA* läuft vorrangig über direkten Handkontakt (Hoffman et al. 2014). Um eine Verbreitung des resistenten Keims vorrangig bei nicht getesteten Personen zu verhindern, sollten in jeder Klinik die Regeln der Standardhygiene eingehalten werden und eine Kontaktisolierung betroffener Patienten stattfinden (Hoffmann et al. 2014).

Eine reguläre Untersuchung sollte bei Patienten erfolgen, bei denen Familienmitglieder mit *MRSA* infiziert waren, oder unter einer chronischen Wundinfektion litten (Hoffmann et al. 2014).

2.6.2 Antibiotikaresistenzen in der Veterinärmedizin

Auch in der Veterinärmedizin ist das Auftreten von Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika ein relevantes Problem geworden (Krüger und Seidler 2007). Die Resistenzbildung in pathogenen Erregern betrifft vor allem nosokomiale Infektionserreger, kommt aber auch zunehmend bei Infektionen der Atemwege, des Magen-Darm-Traktes, des Urogenitalsystems, des Euters und bei Wundinfektionen vor (Krüger und Seidler 2007).

Zu den resistenten Pathogenen, die häufig nosokomiale Infektionen verursachen, zählen *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* und *Acinetobacter baumannii*, die entsprechend ihrem phänotypischen Resistenzprofil verschiedentlich als MDR (multidrug resistant), XDR (extensive drug resistant) oder PDR (pandrug resistant) bezeichnet werden können

(Magiorakos et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wird für die Beschreibung der zuvor genannten Resistenzen MDR verwendet.

Weiterhin als MDR können ESBL-produzierende *E.coli* klassifiziert werden, da sie eine Resistenz gegenüber einem Wirkstoff in drei oder mehr Antibiotikaklassen aufweisen (Magiorakos et al. 2012).

Im Rahmen der aktuellen Situation wurden bereits Restriktionen in der Nutzung von Antibiotika bei Pferden beschlossen, eine Verwendung von der dritten und vierten Generation der Cephalosporine und Fluorchinolone ist nur noch unter dem Nachweis des auslösenden Erregers und einem Antibiogramm möglich (TÄHAV).

Vor jeder antibakteriellen Behandlung ist ein Erstellen eines Resistenztests notwendig (Taylor und Hillyer 2004). Liegt eine klinische Indikation einer sofortigen notwendigen Behandlung mit Antibiotika vor, ist es erforderlich, bereits vor dem Ergebnis des Resistenztests mit einer antibiotischen Behandlung zu beginnen (Taylor und Hillyer 2004). Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt anhand des klinischen Urteils, es werden zumeist Breitbandantibiotika verwendet, eine eventuell notwendige Umstellung erfolgt anhand der Ergebnisse des Resistenztests (Taylor und Hillyer 2004). Dieses Therapiekonzept wird als kalkulierte Therapie bezeichnet, eine Berücksichtigung pharmakologischer Eigenschaften des Antibiotikums und die Kenntnisse über die Epidemiologie häufig beteiligter Keime oder den Resistenzsituationen sind zu treffen (Richter und Scherkl 2016). Probenmaterial für die bakterielle Diagnostik sollte vor der Anwendung eines antimikrobiellen Wirkstoffes erfolgen (Richter und Scherkl 2016).

In einer Studie wurde gezeigt, dass Pferde eine Kolonisierungsrate mit *MRSA* von 2,3% besaßen, klinische nosokomiale Infektionen mit *MRSA* traten bei 0,18% auf (Weese et al. 2006, Ahern und Richardson 2012). Daraus lässt sich schließen, dass Pferde eine niedrige *MRSA*-Infektionsrate besitzen (Weese et al. 2006, Ahern und Richardson 2012).

Eine weitere veterinärmedizinische Studie zeigte, dass Chirurgen mit einer nasalen Kolonisierung von methicillinresistenten *Staph. aureus* nur ein geringes Risiko für ihre zu operierenden Patienten darstellten, solange sie sich an infektionskontrollierende Prozesse hielten (McLean und Ness 2008). In der Studie wurde eine sehr niedrige Inzidenz von *MRSA*-assoziierten Wundinfektionen aufgezeigt (McLean und Ness 2008).

2.7 Entzündungsparameter im Equiden

2.7.1 Serumamyloid A (SAA)

Das Serumamyloid A (SAA) gehört wie das Fibrinogen zu den Akute-Phase-Proteinen, die durch Hepatozyten produziert und während eines Entzündungsprozesses durch Zytokine induziert werden (Baumgärtner und Schmidt 2015). In der Menge und Bedeutung dieser

Plasmaproteine existieren Unterschiede zwischen den Tierarten (Baumgärtner und Schmidt 2015). Ihre Funktion besteht in der Entzündungshemmung (Baumgärtner und Schmidt 2015). Serumamyloid A gehört zu der Gruppe der Major-Akute-Phase-Proteine, die in gesunden Tieren eine sehr niedrige Konzentration besitzen und unter Einfluss eines inflammatorischen Reizes einen Anstieg von teilweise 100- bis 1000-fach haben (Jacobsen und Andersen 2007). Das Hauptprotein der Akuten-Phase-Proteine im Pferd ist das Serumamyloid A (Baumgärtner und Schmidt 2015). Der Referenzbereich dieses Entzündungswertes für Pferde liegt zwischen 0,3 µg/ml und 2,7 µg/ml, ein Anstieg erfolgt bei systemischen Entzündungsprozessen im Körper des Pferdes nach sechs Stunden (Gehlen et al. 2017). Den maximalen Wert im Plasma des Pferdes erreicht der Entzündungswert 48 Stunden nach dem auslösenden inflammatorischen Effekt (Jacobsen und Andersen 2007).

Aufgrund des schnellen Anstiegs der Plasmakonzentration im Blut des Pferdes und seiner diagnostischen Sensitivität eignet sich das Serumamyloid A als idealen Entzündungsmarker im Pferdebereich (Crisman et al. 2008).

2.7.2 Fibrinogen (F1)

Fibrinogen (F1) ist ein Plasmaprotein, welches durch Hepatozyten im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion gebildet wird, es zählt zu den Akute-Phase-Proteinen (Baumgärtner und Schmidt 2015, Gehlen 2017). Durch seine Wirkung auf Erythrozyten erreicht Fibrinogen eine beschleunigte Sedimentation dieser Zellen (Baumgärtner und Schmidt 2015). Mithilfe anderer Akute-Phasen-Proteinen ermöglicht eine Ermittlung dieser Werte eine frühzeitige Erkennung von Erkrankungen (Baumgärtner und Schmidt 2015).

Fibrinogen zählt zu den Minor-Akute-Phase-Proteinen, die unter Einfluss eines inflammatorischen Reizes einen Anstieg von 1-10-fach zeigen (Jacobsen und Andersen 2007). Es erreicht seine maximale Plasmakonzentration nach 72-144 Stunden und steigt deutlich langsamer an als das Serumamyloid A (Jacobsen und Andersen 2007). Der physiologische Referenzbereich für die Fibrinogenkonzentration im venösen Blut des Pferdes liegt zwischen 1,1 g/l und 3,5 g/l (Gehlen 2017).

Durch einen Anstieg seiner Konzentration im Blut innerhalb von 48 bis 72 Stunden auf seinen Spitzenwert, dient das Fibrinogen als sensitiver Blutwert bei septischen Entzündungen in Pferdekörpern und wird dem Leukozytenwert aufgrund von höherer Verlässlichkeit zur Beurteilung und Überwachung eines Krankheitsgeschehens vorgezogen (Taylor und Hiller 2004, Gehlen 2017). Mäßige Anstiege des Wertes weisen auf das Frühstadium einer Erkrankung oder chronischen Geschehen hin, hohe Konzentrationen deuten auf schwerwiegende Erkrankungen (Taylor und Hiller 2004). Die Fibrinogenkonzentration im Blut des Pferdes ist ein Indikator für den Schweregrad der Erkrankung des Pferdes (Taylor und

Hiller 2004). Da eine ständig erhöhte Fibrinogenkonzentration trotz normaler Leukozytenwerte für eine ablaufende bakterielle Entzündung spricht, eignet sich der Wert vor allem zur Überwachung der körperlichen Reaktion auf eine Behandlung mit Antibiotika (Taylor und Hiller 2004). Da die Fibrinogenkonzentration im Blut auch sieben Tage nach der Inflammation noch erhöht sein kann, zeigt der SAA-Wert im Vergleich eine deutlich erhöhte Sensitivität (Crisman et al. 2008).

Eine Erniedrigung des Fibrinogenwertes entsteht durch einen erhöhten Verbrauch des Fibrinogens im Rahmen von z.B. einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Gehlen 2017).

2.7.3 Leukozyten (WBC)

Die physiologischen Leukozytenwerte eines gesunden, erwachsenen Pferdes liegen zwischen 6 und $12,0 \times 10^9/l$ (Taylor und Hiller 2004).

Erleidet ein Körper eine Infektion durch bakterielle Erreger oder eine akute Entzündung in einem Bereich des Körpers, wird durch Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) vermittelter Anstieg der Leukozyten erwirkt (Taylor und Hiller 2004). Chronisch-entzündliche Geschehen können zu einem Anstieg der Leukozyten im Blut führen (Taylor und Hiller 2004). Auch akute progressive oder chronische Entzündungen des Gastrointestinaltraktes führen zu einer Leukozytose (Taylor und Hiller 2004).

Endotoxämien und/oder Septikämien sowie perakute oder akute Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes können eine Leukopenie auslösen (Leukozytenzahl befindet sich hier unter $6,0 \times 10^9/l$) wie z.B. Darmperforationen oder Ischämien des Darms des Pferdes, aber auch Frühstadien schwerer bakterieller Erkrankungen verursachen diese Blutwerte (Taylor und Hiller 2004). Die Leukopenie entsteht durch die Schädigungen genannter Zellen am Ort des Geschehens (Taylor und Hiller 2004). Auch die Ermittlung der Leukozytenanzahl im Bauchhöhlenpunktat ist von größter Wichtigkeit (Gehlen 2017). Übersteigt der ermittelte Wert eine Zahl von über 15 g/l, ist dies ein Hinweis für das Vorliegen eines Exsudates (Gehlen 2017).

2.7.4 Totalprotein (TP)

Das Gesamteiweiß eines gesunden, erwachsenen Pferdes beträgt zwischen 60-70 g/l, es wird eine kombinierte Konzentration von Albumin und Globulin im Serum gemessen, um den Wert des Gesamteiweißes zu bestimmen (Taylor und Hiller 2004). In einer anderen Quelle wird ein Referenzbereich von 54 -72 g/l angegeben (Synlab Stand 2020).

Erhöhungen des Wertes können durch Infektionen oder durch akute oder chronische Entzündungen entstehen, da diese zu einer Erhöhung der Globulinwerte führen (Taylor und

Hiller 2004). Auch Dehydratationen können zu einem Anstieg führen, sie sind meist durch plötzliche Erhöhungen gekennzeichnet, während bei einem Infektionsgeschehen ein allmählicher Anstieg des Gesamteiweißspiegels charakteristisch ist (Taylor und Hiller 2004). Eine Bestimmung dieses Blutwertes erfolgt mit einer heparinisierten Blutprobe mittels eines Refraktometers (Taylor und Hiller 2004). Eine Erhöhung des Totalproteinwertes mit gleichzeitiger Erhöhung des Hämatokritwertes ist auch bei einem vollständigen Verschluss des Dünndarms möglich, da der Flüssigkeitstransport ins Caecum blockiert wird (Becker et al. 2017).

Eine Aufteilung in die Einzelbestandteile Albumin (physiologisch: 30-40 g/l) und die Globulinfractionen für eine bessere Diagnostik von akuten oder chronischen Entzündungen ist mittels Serumelektrophorese möglich (Gehlen 2017).

Übersteigt der Wert im Bauchhöhlenpunktat einen Wert von über 30 g/l, ist dies hinweisend darauf, dass sich die Probe um ein Exsudat handelt (Graubner 2017).

Gründe für eine Hypoproteinämie sind Verluste des Proteins wie bei Enteritiden oder Blutungen (Gehlen 2017).

2.7.5 Laktat (Lac)

Im Rahmen eines Schocks und der entstehenden Fehlkompensation entsteht eine periphere Hypoxie und eine metabolische Laktat-Azidose (Schoon et al. 2015). Aufgrund von obstruktiven Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes oder Durchfall kann es durch den erhöhten Verlust von Basen und einer verringerten peripheren Durchblutung zu einer Azidose im Körper kommen (Taylor und Hiller 2004). Ursache hierfür ist die Umstellung des Organismus auf einen anaeroben Metabolismus im Gewebe, welcher zur Akkumulation von Laktat und einer daraus resultierenden Azidose führt (Taylor und Hillyer 2004). Auch Strangulierungen des Darms führen zu Veränderungen im Säure-Base-Haushalt (Taylor und Hillyer 2004).

Der Referenzbereich des gemessenen Laktatwertes im venösen Blut liegt bei unter 1,0 mmol/l, eine Abgrenzung von Muskelerkrankungen und Konditionsmängel ist zu treffen (Gehlen 2017). Kreislaufinsuffizienzen, Myoglobinurie oder auch die Akkumulation von Laktat und der daraus resultierenden Azidose aufgrund von einer Kohlenhydratüberfütterung können zu einer Erhöhung des Laktatwerts im Blut führen (Gehlen 2017).

Zur weiteren Beurteilung des Kolikpatienten ist es möglich, den Laktatwert im Bauchhöhlenpunktat (> 2 mmol/l) zu messen (Graubner 2017). Liegt eine Erhöhung des Wertes vor, kann dies auf ischämische Prozesse oder das Vorliegen von erhöhter Bakterienkonzentration in der Bauchhöhle sprechen (Graubner 2017). Der Laktatwert in der

Bauchhöhle sollte einen geringeren Wert enthalten als der Laktatwert im venösen Blut (Graubner 2017).

2.8 Weitere klinisch relevante Blutwerte

2.8.1 Hämatokrit (HKT)

Zur Bestimmung von Dehydratationen und/oder Schockgeschehen des Kolikpatienten und deren Schweregrade werden die Blutparameter Plasmagesamteiweiß und Hämatokrit verwendet (Gehlen 2017). Der prozentuale Anteil der zellulären Bestandteile im Blut des Patienten ergibt den Hämatokritwert, der Referenzbereich liegt zwischen 30-43% (Gehlen 2017). Dieser Blutwert wird mittels einer ungerinnbaren Blutprobe (Heparin oder EDTA) gemessen (Taylor und Hillyer 2004). Ab einem Wert von über 45% zeigt der Patient einen Verlust von Flüssigkeitsvolumen und Natrium an, ab Werten von über 60% kann von einer ungünstigeren Prognose ausgegangen werden (Taylor und Hillyer 2004). In anderen Literaturangaben ist bereits ein Hämatokrit von über 50% für eine schlechtere Prognose verantwortlich (Graubner 2017).

Mittels der zusätzlichen Messung der Erythrozytenanzahl und dem Hämoglobin eignet sich der Hämatokrit zur Beurteilung von dem Auftreten von Anämien (Gehlen 2017). Treten Erhöhungen des Hämatokritwerts bei gleichzeitiger Erhöhung des Totalproteins auf, ist ein Verschluss des Dünndarms als Ursache möglich, da der Flüssigkeitstransport ins Caecum verhindert wird (Becker et al. 2017). Steigende Hämatokritwerte bei gleichzeitig fallenden Totalproteinwerten können Strangulationen und Nekrosen des Darms als Ursache haben (Becker et al. 2017).

3. Material und Methoden

3.1 Ethischer Umgang

Für die vorliegende Studie über den Vergleich zweier perioperativer Antibiotikaregime war keine Genehmigung vom Landesamt für Gesundheit und Soziales in Berlin (18.04.2017) erforderlich.

3.2 Prospektive Studie

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden zwei Antibiotikastrategien miteinander verglichen. Alle weiteren Medikamente hinsichtlich der Anästhesie und der postoperativen Versorgung und die Abläufe der Patientenüberwachung wurden nicht verändert und waren für beide Gruppen identisch. Sie erfolgten nach dem Standardprotokoll der Pferdekl. Freie Universität Berlin. Ziel der Studie war die Evaluation einer neuen Antibiotikastrategie, die den Einsatz von Antibiotika reduziert, ohne eine höhere Komplikationsrate für Patienten zu verursachen.

3.2.1 Studiendesign

Das Studiendesign umfasste eine prospektive, randomisierte Studie. Es erfolgte eine zufällige Verteilung der Teilnehmer auf zwei verschiedene Antibiotikagruppen. Die Studie erfolgte nicht verblindet, da es aufgrund der intensiven postoperativen Versorgung der Studienteilnehmer nicht möglich war.

3.2.2 Studienteilnehmer/ Studienpopulation

Die prospektive, randomisierte Studie wurde in dem Zeitraum vom Januar 2018 bis zum Februar 2020 an der Freien Universität (FU) Berlin, Klinik für Pferde durchgeführt. Alle Pferde, die in diesem Zeitraum als Notfall mit Symptomen einer Kolik in die Klinik eingeliefert und chirurgisch versorgt worden sind, wurden Teilnehmer der Studie. Weitere Kliniken wurden nicht in die Studie miteingeschlossen. Rasse, Alter und Geschlecht wurden bei der Auswahl nicht berücksichtigt. Vorerkrankungen waren kein Ausschlusskriterium und wurden in einem Fragebogen dokumentiert. Erhielt das Pferd vor der Behandlung in der Klinik eine antibiotische Therapie, wurde dies dokumentiert und das Pferd ausgeschlossen. Der jüngste Patient der Studie war 5 Monate, der älteste 27 Jahre alt. Ein stationärer klinischer Aufenthalt von zehn

Tagen wurde beschlossen. Die gesamte Studienpopulation ohne Ausschluss umfasste 99 Pferde, wovon sich 45 Pferde in der Single Shot Gruppe und 54 Pferde in der konventionellen Gruppe befanden.

3.2.3 Studienablauf

Koliker, die im Rahmen eines Notfalls an der Klinik in dem erwähnten Zeitraum operiert worden sind, wurden postoperativ in den folgenden zehn Tage engmaschig überwacht. Dabei erfolgte die Festlegung des Tages Null, der Tag der chirurgischen Intervention, mit dem Ende der Operation. Im Anschluss an die Operation wurde die entsprechende Gruppe Single-Shot oder die Gruppe der konventionellen Antibiose durch ein Losverfahren bestimmt.

Bei jedem Koliker, der im Dienst als Notfall in die Klinik gelangte, wurden nach dem Standardverfahren der Klinik bereits vor dem Beginn der Studie die Blutwerte Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein und der Laktatwert erhoben. Diese Werte wurden ebenfalls für die Studie mitgenutzt und aus dem bereits abgenommenen Blut erfolgte zusätzlich die Messung von Serumamyloid A und Fibrinogen. Weiterhin wurden bei Ankunft des Patienten vor Eintritt in die Behandlungshalle, zwei Tupferproben aus der Nase und zwei Kotproben genommen. Hatte das Tier bis zur Untersuchung keinen Kot abgesetzt, wurde der Kot genutzt, der im Rahmen der rektalen Untersuchung gewonnen werden konnte. Die Proben wurden aufbewahrt, bis sich herausstellte, ob der Patient eine chirurgische Behandlung benötigte oder konservativ therapiert werden konnte. Erfolgte eine chirurgische Intervention als Behandlung der Kolik, wurde er zu einem Teilnehmer der Studie. Tag Null des Patienten (Tag der Operation) wurde anhand des Endes der Operation festgelegt. Anschließend wurden in den nächsten fünf Tagen morgens und abends und am zehnten Tag postoperativ morgens die Blutwerte Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein und Laktat bestimmt. Morgens erfolgte zusätzlich die Messung des Serumamyloid A und des Fibrinogens. Das Fibrinogen wurde im klinikeigenen Labor gemessen, das Serumamyloid A in ein externes Labor (Laboklin) geschickt und dort bestimmt.

Alle Blutproben wurden nach klinikeigenen Standards wie vor der Studie genommen, es waren keine zusätzlichen Blutentnahmen für die Studie notwendig.

Am Tag 3, 5 und 10 postoperativ erfolgte die Beurteilung der abdominalen Wunden mit den zuvor festgelegten Kriterien. Am Tag 3 und Tag 10 postoperativ wurden erneut zwei Nasentupfer und zwei Kotproben genommen. Es wurde keine rektale Untersuchung zur Gewinnung der Kotprobe durchgeführt, eine Kotprobengewinnung erfolgte in der Box des Pferdes. Alle Teilnehmer der Studie blieben zehn Tage postoperativ stationär an der Klinik. In den Fällen, in denen Besitzer aus finanziellen oder privaten Gründen die Pferde früher aus der

Klinik abholten, wurden alle Daten bis zu dem Zeitpunkt des Verlassens der Klinik erhoben. Der Studienablauf innerhalb der zehn Tage postoperativ wird schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Im Anschluss an die Therapie in der Klinik erfolgte ein telefonischer Anruf an den Besitzer, um Wundinfektionen innerhalb von 30 Tagen postoperativ evaluieren zu können.

3.2.4 Studienausschluss

Vor Beginn der prospektiven Studie wurden die Kriterien für den Ausschluss aus der Studie definiert. Zu einem Studienausschluss führte die Umstellung der Antibiose aufgrund eigenmächtiger Entscheidungen des Assistenten im Notdienst mit fehlender Rücksprache oder die Gabe falscher Antibiotika bzw. das Vergessen einer Antibiotikagabe. Intraoperativ wurde aufgrund von starker Kontamination der Bauchhöhle während der Laparotomie (beispielsweise bei einer Enterotomie) oder einem Verdacht einer Enteritis mit Anaerobiern wie z.B. Clostridien eine Anpassung oder Umstellung der Antibiose entschieden, sodass diese Studienteilnehmer ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden. Pferde, die innerhalb der zehn Studientage in der Klinik eine Relaparotomie benötigten, wurden ab dem Zeitpunkt der zweiten chirurgischen Intervention aus der Studie ausgeschlossen, da jede weitere Laparotomie ein höheres Risiko einer Wundheilungsstörung verursacht (Kobluk et al. 1989). Nicht ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer, bei denen die Antibiotika aufgrund von verändertem Kotabsatz und Verdacht auf beginnende Colitis abgesetzt werden mussten. Pferde, bei denen aufgrund von Hämolyse die Antibiose ebenfalls abgesetzt wurde und Patienten, die aufgrund von Wundheilungsstörungen ein zusätzliches Antibiotikum benötigten, blieben Teilnehmer der Studie.

Zeitachse der Studie

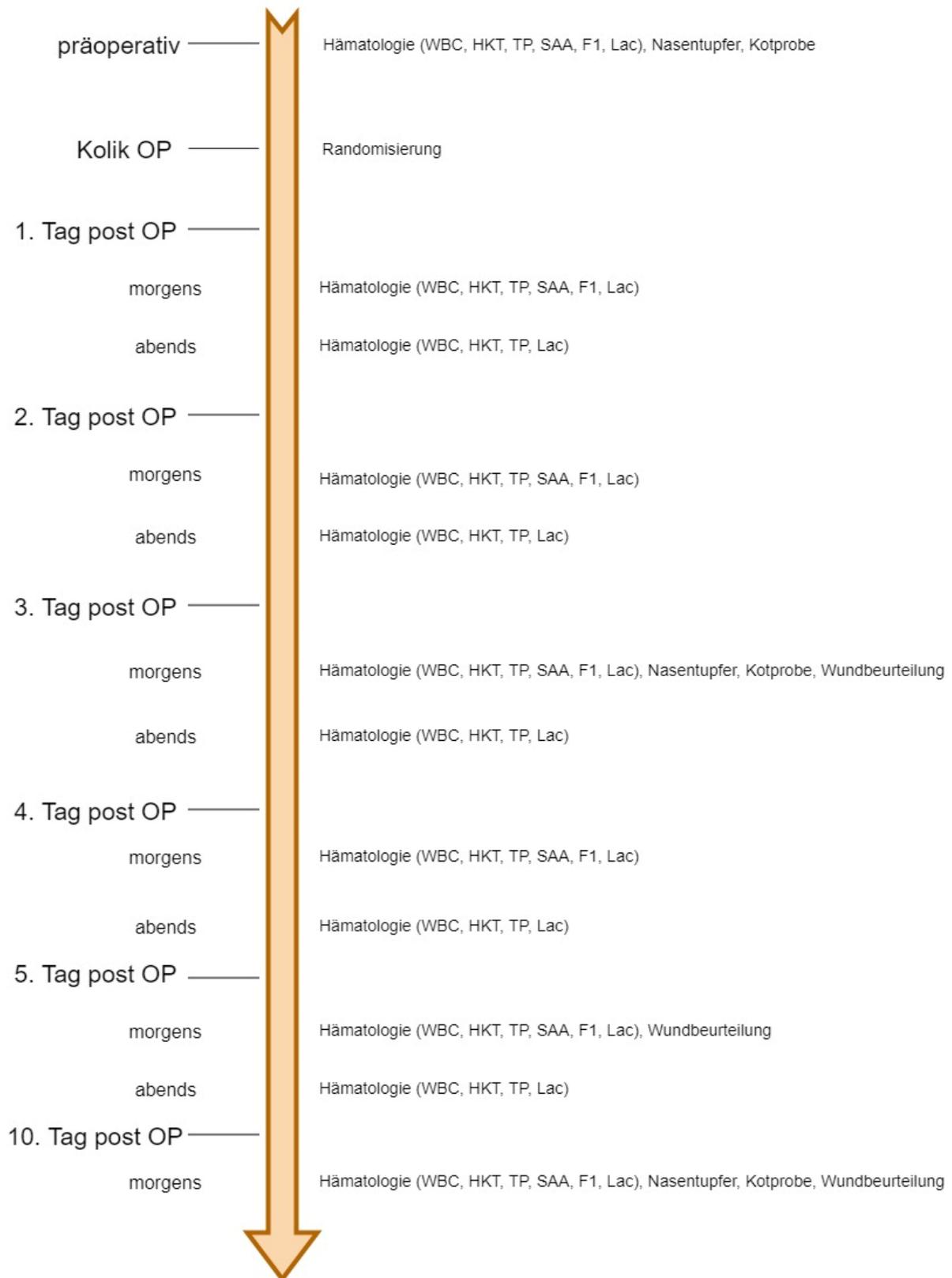


Abbildung 1 Ablauf der Studie in Form einer Zeitachse.

3.3 Probenentnahme

3.3.1 Tupfer- und Kotproben

Bei Ankunft der Notfallpatienten wurden bei jedem Teilnehmer Tupfer- und Kotproben gewonnen. Die Tupferprobenentnahme fand auf dem Transporter oder bei starker Aufregung der Tiere direkt nach dem Abladen, bevor das Pferd in Kontakt mit Klinikmaterial kommen konnte, statt. Der Kot wurde bevorzugt von Kotabsatz auf dem Anhänger genommen. War dieser nicht vorhanden, wurden die Proben im Rahmen der rektalen Untersuchung gewonnen. In einigen Fällen war es bei der Ankunft nicht möglich, Kotproben zu nehmen, da die Tiere weder Kot abgesetzt hatten, noch welcher im Rektum vorhanden war. Bei den gewonnenen Proben sollte untersucht werden, mit welchen resistenten Bakterien die Tiere in der Klinik eintrafen.

Postoperativ wurden am dritten und zehnten Tag erneut Nasen- und Kotproben gewonnen, um eine mögliche Besiedlung mit resistenten Bakterien während des Aufenthaltes in der Klinik zu untersuchen (Abb. 1). Für die Tupferproben wurden beflockte Tupfer (FLOQSwabs™) der Firma Copan Italia S.p.A. genutzt. Hierbei handelt es sich um Tupfer mit kurzen Fasersträngen. Die adsorbierende Schicht ermöglicht eine hohe Ausbeute der Proben von mehr als 90%. Ausgewählt wurden zwei verschiedene Tupfervariationen. Bei dem ersten Tupfer (A) handelt es sich um das System Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab), seine Nutzung erfolgte zur Analyse von aeroben und anaeroben anspruchsvollen Bakterienkulturen (Abb. 2). Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf den Nachweis von multiresistenten Bakterien (MDR) wie *MRSA*, *ESBL* und *Acinetobacter baumannii* gelegt. Der zweite Tupfer (B) ist ein Applikatorstäbchen im Beutel (CLASSIQSwabs™ und FLOQSwabs™), welcher zur Mikrobiomanalyse im Rahmen eines Forschungsprojekts der Mikrobiologie, FU Berlin genutzt wurde. Zusätzlich erfolgte zu jeder Tupferprobenentnahme jeweils eine Kotprobengewinnung in einem Kotröhrchen. Alle Proben wurden direkt verwahrt und in die beiden Gruppen A und B unterteilt. Tupfer und Kotröhrchen A wurden in einem Kühlschrank aufbewahrt, Tupfer und Kotröhrchen B in einem Gefrierschrank bei –20 Grad bis zum Zeitpunkt der Bearbeitung. Eine Übergabe an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der FU Berlin zur weiteren Analyse und Verarbeitung erfolgte zeitnah.

Die Entnahme der Proben wird grafisch in der Abbildung 1 dargestellt.

Die Untersuchung auf das Vorliegen von MDR wurde im Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen FU Berlin entsprechend der Publikation von Magiorakos et al. (2012) durchgeführt.



Abbildung 2 Tupfer- und Kotprobenröhrchen der Studie.

3.3.2 Blutproben

Die Blutproben wurden im Rahmen der regulären Blutuntersuchungen bei kolikoperierten Pferden genommen. Bei jeder Blutentnahme erfolgte die Bestimmung von Leukozytenanzahl, Hämatokrit, Gesamtprotein und Laktat. Zusätzlich wurden aus dem bereits gewonnenen Blut die Entzündungswerte Serumamyloid A und Fibrinogen gemessen. Die Blutprobenentnahme fand morgens gegen 9 Uhr und abends gegen 21 Uhr statt. Serumamyloid A und Fibrinogen wurden bei Ankunft des Notfallpatienten und morgens bei jeder Blutgewinnung mitgemessen. Die Messung der Parameter Leukozytenzahl, Hämatokrit, Gesamtprotein und Laktat erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung bei Ankunft des Patienten. Die Blutprobengewinnung fand bei Einlieferung des Pferdes, täglich bis einschließlich des fünften Tages postoperativ und am zehnten Tag postoperativ (morgens) statt.

Eine grafische Darstellung der Probenentnahme wird in der Abbildung 1 gezeigt. Zur Ermittlung des SAA-Wertes und des Fibrinogens wurde die gewonnene Blutprobe unverzüglich nach Umfüllen in das entsprechende Serum- und Citratröhrchen abzentrifugiert, anschließend das gewonnene Serum und Citrat abpipettiert und zur weiteren Verarbeitung und Messung im klinikeigenen Kühlschrank gelagert. Die verwendeten Blutröhrchen werden in Abbildung 3 dargestellt. Das Serum wurde zur Bestimmung des Serumamyloid A mit

ausgefüllten Daten des dazugehörigen Patienten zu einem externen Labor (Laboklin) gesendet. Die Ermittlung des Fibrinogens erfolgte mithilfe eines Koagulometers. Hierzu wurde das gewonnene Blut in ein Citratröhrchen gefüllt und über eine Zentrifuge 10 Minuten bei 3800 Umdrehungen/ min zentrifugiert. Anschließend wurden 25 µl des gewonnenen Citratplasmas zu den im Voraus aufgewärmten 475 µl Owren-Koller in ein Sarstedt-Röhrchen hinzugegeben und die entstandene Mischung durch einen Vortexer homogenisiert. Im weiteren Verlauf wurden jeweils zweimal 200 µl in zwei 3,5 ml Sarstedt-Röhrchen gegeben und 120 Sekunden inkubiert. Anschließend wurden 100 µl Fibri-Prest in beide Proben gegeben und mittels Häkelgalgen gemessen. Die beiden gemessenen Werte sollten sich nur geringgradig voneinander unterscheiden. Der gemessene Wert kann schließlich in der Fibri-Prest Tabelle als gemessene Fibrinogenkonzentration im Citratplasma in mg/dl abgelesen werden.



Abbildung 3 Verwendete Blutprobenröhrchen.

3.4 Untersuchung des Kolikpatienten prä OP:

Jeder Patient der Studie wurde präoperativ nach demselben Schema untersucht. Anfänglich wurden im Zuge der Allgemeinuntersuchung die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, Schleimhautfarbe und Beschaffenheit und die Lymphknoten beurteilt. Mit der anschließenden Blutuntersuchung erfolgte die Messung von Leukozytenzahl, Totalprotein, Hämatokrit, Laktat, SAA und Fibrinogen. Jeder Patient erhielt einen venösen Verweilkatheter. Das Einsetzen erfolgte in die Vena jugularis. Anschließend wurde zur weiteren Befundung eine

ultrasonographische und eine rektale Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss an diese Untersuchungen erfolgte das Legen einer Nasenschlundsonde. Befand sich in der Sonografie freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle wurde zusätzlich eine weitere Diagnostik über die Gewinnung eines Bauchhöhlenpunktates vollzogen. Eine Ermittlung der Parameter Leukozytenzahl, Totalprotein und Laktatwert aus der gewonnenen Bauchhöhlenflüssigkeit fand statt. Anhand der Ergebnisse aus den Untersuchungen erfolgte nach Bedarf die Entscheidung zu einer notwendigen Laparotomie.

3.5 Prä- und intraoperativ

3.5.1 Bestimmung des Antibiotikamanagements

Vor Beginn der Studie wurden Umschläge angefertigt, die jeweils einen Zettel mit einer der beiden möglichen Antibiotikastrategien beinhalteten. Eine bildliche Darstellung findet sich in Abbildung 4. Das Anfertigen erfolgte mithilfe von Randomisierungstabellen. Die Aufbewahrung fand in den Behandlungsräumen statt. Der diensthabende Assistenzarzt zog blind einen der Umschläge vor Beginn der Operation, um eine Beeinflussung durch das Wissen der chirurgischen Diagnose zu verhindern.

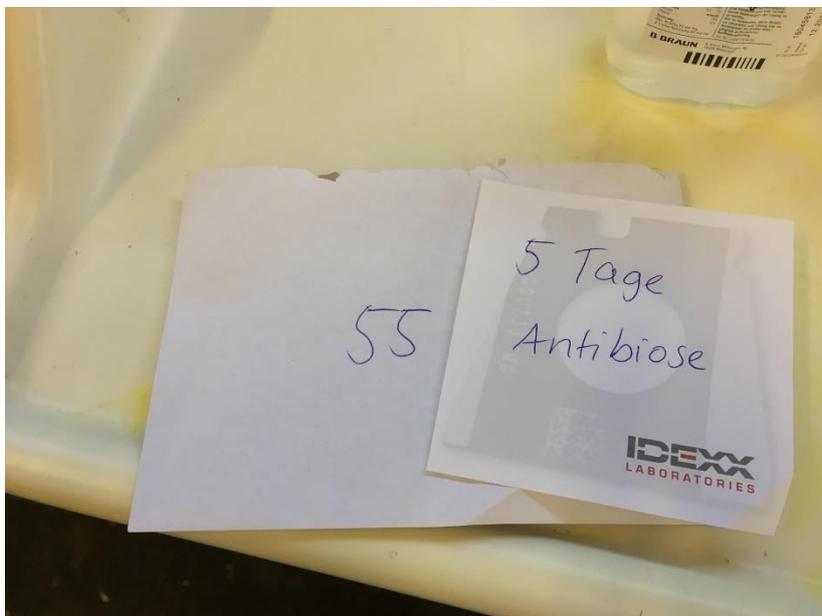


Abbildung 4 Randomisierte Umschläge mit der ausgewählten Gruppe.

3.5.2 Verwendete Antibiotika

Für die antibiotische Versorgung der operierten Pferde wurden Penicillin-G-Natrium (Sodium Penicillin, bela pharm GmbH und Co. KG, Vechta/Deutschland oder Infectocillin® parenteral 10 Mega, Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Heppenheim/Germany) in der Dosierung 22000 I.U./kg und Gentamicin mit 6,6 mg/kg (Genta® 100 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf/Deutschland) verwendet, welches langsam intravenös appliziert wurde. Die Anfangsdosis wurde während der Reinigen und der Desinfektion vom Operationsbereich des Patienten im Vorbereitungsraum verabreicht, sodass jeder Studienteilnehmer die Anfangsdosis einheitlich 30 bis 60 Minuten vor dem ersten Schnitt erhielt. Anschließend wurde das Penicillin-G-Natrium nach der doppelten Halbwertszeit (80 Minuten) intraoperativ erneut verabreicht. Postoperativ erfolgte das Verabreichen des Penicillins viermal täglich im Abstand von sechs Stunden. Die Gentamicingabe fand einmal täglich statt. Diese Form der antibiotischen Gabe entsprach der konventionellen Gruppe. Für die Gabe des Penicillin-G-Natriums wurden die Uhrzeiten 6, 12, 18 und 24 Uhr zur Applikation definiert und die erste postoperative Gabe in das nächstmögliche passende Intervall eingegliedert. Die erste postoperative Gentamicin-Gabe sollte zwischen 12-24 Stunden erfolgen und wurde in die nächste Runde der ausgewählten Uhrzeiten eingegliedert. Die postoperative Dauer der konventionellen Antibiotikagabe umfasste 120 Stunden (gängig angewandtes Antibiotikaregime). Wurde der Studienteilnehmer in die Single-Shot Gruppe eingeordnet, erfolgte postoperativ keine weitere Antibiotikagabe.

Ausgenommen wurde bei allen Patienten die Verwendung von Polymyxin B, welches in der subantibiotischen Dosierung von 6.000 U/kg in einem Liter Kochsalzlösung verdünnt bei einem zu starken Leukozytenabfall intraoperativ oder postoperativ als Endotoxin- und Radikalfänger verabreicht wurde.

3.5.3 Anästhesie

Präoperativ erfolgte eine Analgesie aller Pferde mit Flunixin-Meglumin in der Dosierung 1,1 mg/kg langsam intravenös (Flunidol® RPS, 50 mg/ml CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf/Deutschland). Zur präoperativen Sedation wurde bei allen Patienten Xylazin in der Dosierung 0,8 mg/kg (Xylarium® 20 mg Xylazin ecuphar N.V. GmbH) und Butorphanol in der Dosierung 0,025 mg/kg (Dolorex® 10 mg/ml MSD Animal Health Innovation GmbH) intravenös verabreicht. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte mit 0,05 mg/kg Diazepam (Ziapam® 5 mg/ml ecuphar GmbH) und 2,2 mg/kg Ketamin dosiert (Ketamidol® 100mg/ml WDT) intravenös. Eine Intubation erfolgte mit einem Tubus passend zur entsprechenden

Körpergröße des Pferdes. Zur Aufrechterhaltung des anästhetischen Zustandes wurde eine balancierte Anästhesie angewandt. Dazu erfolgte eine Inhalation mit Isoflouran (Isoflouran CP® 1 ml/ml CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf/Germany) und Sauerstoff. Zusätzlich wurde dem Pferd Ringerinfusion zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks und ein Dauertropf von Xylazin in der Dosierung 0,8 mg/kg zur Inhalationsanästhesie verabreicht. Die Gabe der perioperativen Antibiose Penicillin-G-Natrium in der Dosierung 22.000 I.E./ kg und Gentamicin 6,6 mg/kg intravenös erfolgte in Allgemeinanästhesie 30 bis 60 Minuten vor dem ersten Schnitt. Eine wiederholte Gabe des Penicillin-G-Natriums intravenös erfolgte nach der doppelten Halbwertszeit.

Bei allen Studienteilnehmern wurde weiterhin über einen Dauertropf Dobutamin (Dobutamin Liquid Fresenius®, 250mg/50ml Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) in der Dosierung 1,25 µg/kg/min verwendet.

Beim Auftreten eines Ileus mit reduzierter Motilität des Dünndarms oder Vorliegen von starken Entzündungsanzeichen des Darms wurde Lidocainhydrochlorid in der Dosierung 5,2 mg/kg/h für die ersten fünfzehn Minuten als Bolus und anschließend in der Dosis 0,05 mg/kg/h als fortlaufender Dauertropf während der Laparotomie verabreicht (Lidocainhydrochlorid 2%®, 20,0 mg/ml Infusionslösung, bela-pharm GmbH und Co. KG).

Postoperativ erfolgte in der Aufwachbox die Gabe eines Drittels der Anfangsdosis des Butorphanols (Dolorex® 10 mg/ml MSD Animal Health Innovation GmbH) intravenös, um eine verbesserte Aufstehphase postanästhetisch zu gewährleisten. Zeigte der Patient intra operationem eine schlechte Herz-Kreislaufsituation (niedrige Herzfrequenz, schlechter Blutdruck), wurde postoperativ zur weiteren Infusion von Ringer-Lösung und einem Dobutamintropf in der Aufwachbox entschieden. Alle Pferde erhielten in der Aufwachphase reinen Sauerstoff nasal.

3.5.4 Vorbereitung des OP-Feldes

Unter Allgemeinanästhesie erfolgte eine OP-Vorbereitung des OP-Feldes für die bevorstehende Laparotomie. Dazu wurde der Bereich eine Handbreit über dem Sternum, bis über den Rippenbogen und in beide Zwischenschenkelbereiche geschoren. Bei Pferden mit starker Behaarung erfolgte nach Bedarf eine Vergrößerung des geschorenen Feldes. Anschließend wurde der Hautbereich mit Jodseife (Vet - Sept® Lösung 10% aniMedica GmbH) und Tupfern (NOBATOP®, Vliesstoffkompressen, Noba Verbandmittel Danz GmbH und Co. KG) gewaschen und gereinigt. Im Anschluss erfolgte die Desinfektion mit Alkoholtupfern (Hospisept® 1000ml Lysoform Dr. Hans Rosemann GmbH).

3.5.5 Bauchverschluss intra OP

Vor Beginn der Studie wurde ein einheitlicher Wundverschluss für alle Kolikoperationen festgelegt. Die Naht der Muskulatur erfolgte als fortlaufende Naht mit Polysorb loop (Lactomer 9-1) 2 USP. Nach dem Verschluss wurde die Naht mit einem Liter Kochsalzlösung (Kochsalzlösung 0.9% B.Braun Spüllösung Ecotainer, B.Braun Melsungen AG, Melsungen/Deutschland) gespült. Anschließend erfolgte der Verschluss der Haut mit einer intrakutanen Naht (Faden Monocryl 2-0).

3.6 Postoperativ

3.6.1 Verband und Verbandswechsel

Nach Verschluss der Bauchwunde zum Ende der Laparotomie erfolgte die Wundabdeckung mit sterilen, trockenen Tupfern (NOBATOP®, Vliesstoffkompressen, Noba Verbandmittel Danz GmbH und Co. KG). Mittels Adhaesivspray (WDT Adhaesiv-Spray Hautkleber®, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG) und hautfreundlichen Klebevlies (Hypafix® BSN Medical GmbH) fand die Befestigung statt. Ein zusätzliches Anbringen des Klebevlies wurde mit Hautklammern mittels eines Staplers an den Enden des Vlieses erreicht. Im Anschluss an den chirurgischen Eingriff wurde der primäre Bauchverband um das Abdomen des Pferdes in Allgemeinanästhesie, am Kran hängend, gewickelt. Unter Verwendung von drei bis fünf Rollen selbstklebende Pflasterbinden (Größe 2,5 m x 10 cm, Rudalastik® Nobamed Paul Danz AG) wurde der Wundbereich vollständig abgedeckt.

Der nächste Verbandswechsel und die erste Wundkontrolle erfolgte am dritten Tag postoperativ. In den Fällen, in denen eine starke Verschmutzung des primären Bauchverbandes während der Aufstehphase des Pferdes stattfand, war ein früherer Verbandswechsel notwendig, um eine Kontamination der Bauchwunde zu vermeiden.

Das Scoring der Wundkontrollen wird in den Tabellen 1-3 dargestellt. Am dritten Tag postoperativ erfolgte die Entfernung der Hautklammern und eine vollständige Erneuerung des Klebevlieses sowie des Verbandes unter sterilen Bedingungen. Zur Wundabdeckung wurden sterile Tupfer und ein zurecht geschnittenes Klebevlies genutzt. Die Wicklung des Bauchverbandes fand unter Verwendung von zwei Rückenpolstern, die vom Widerrist zum Hüfthöcker reichten, statt. Das Material des Bauchverbandes bestand aus elastischen, selbsthaftenden Binden (Alflex®, selbsthaftende Binde, Dechra). Eine zusätzliche Befestigung des Bauchverbandes erfolgte am kranialen und kaudalen Ende mittels

selbstklebenden Pflasterbinden (Rudalastik® Nobamed Paul Danz AG) auf dem Fell des Patienten.

Am fünften Tag postoperativ fand der zweite Verbandswechsel und die zweite Wundkontrolle statt. Die Wunde wurde anschließend unter sterilen Bedingungen mit sterilen Tupfern und Klebevlies in passender Größe verschlossen. Auf den Bauchverband wurde ab diesem postoperativen Tag verzichtet. Die schematische Darstellung der Wundkontrollen ist in Abbildung 1 dargestellt. In seltenen Fällen wurde der Bauchverband auf Wunsch des behandelnden Tierarztes länger belassen.

3.6.2 Wundkontrolle- und Beurteilung

Die Kontrolle der Bauchwunde erfolgte am dritten, fünften und zehnten Tag postoperativ. Zur Beurteilung der Wunde wurden drei Kriterien festgelegt: Exsudation, Schwellung und Nahtdehiszenz. Die Beurteilung erfolgte visuell. Vor Beginn der Studie wurde ein Scoring für die Beurteilungskriterien festgelegt, welches in den Tabellen 1-3 gezeigt wird.

Tabelle 1 Einteilung der Wundscores, Kriterium Exsudation.

Ausmaß der Wundexsudation	Score
Trocken, sauber	0
Seröse Exsudation	1
Serosanguinöse Exsudation	1
Purulente Exsudation	3
Hämopurulente Exsudation	3

Tabelle 2 Einteilung der Wundscores, Kriterium Schwellung.

Ausmaß der Schwellung	Score
Keine Schwellung	0
Geringgradige Schwellung	1
Mittelgradige Schwellung	2
Hochgradige Schwellung	3

Tabelle 3 Einteilung der Wundscores, Kriterium Nahtdehiszenz.

Ausmaß der Nahtdehiszenz	Score
Alle Wundhefte sitzen, keine Entzündung	0
1-2 Wundhefte sitzen nicht o. ggr. Entzündung	1
< 50% der Wundhefte sitzen nicht o. mgr. Entzündung	2
>50% der Wundhefte sitzen nicht o. hgr. Entzündung	3

Das Scoring zur Beurteilung der Wundheilung wurde aus der Dissertation „Pre-or Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Horses Undergoing Aseptic, Elective Orthopaedic Surgery“ von Dr. Sabita Diana Stöckle (VVB Lauferweiler Verlag, 2019) genutzt, um eine gute Vergleichbarkeit zu erhalten. Pferde, die keine Exsudation, Schwellung und Nahtdehiszenz zeigten, wurden mit einem Gesamtscore von Null bewertet (Abb. 5). Zeigte ein Studienteilnehmer eine beginnende Exsudation, erfolgte eine Reinigung der Wunde mit sterilen Tupfern und antiseptischer Lösung (ProntoVet® Wundspüllösung, B.Braun Vet Care). Entwickelte ein Studienteilnehmer purulente Exsudation (Abb. 6), wurde im Rahmen der Wundkontrolle ein mikrobiologischer Wundtupfer von der Bauchwunde genommen und zur bakteriologischen Untersuchung in das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen FU Berlin eingesandt.



Abbildung 5 Bauchnaht obB, Gesamtscore bei 0.



Abbildung 6 Postoperative Wundinfektion mit purulenter Exsudation, Exsudationsscore 3.

3.6.3. Zusätzliche postoperative Medikamentengaben

Jeder Studienteilnehmer erhielt postoperativ zur Analgesie und Entzündungshemmung zweimal täglich (BID) in einem Abstand von 12 Stunden Flunixin-Meglumin (FlunidoI® RPS, 50 mg/ml CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf/Germany) in der Dosierung 1,1 mg/kg intravenös für die ersten fünf Tage verabreicht. Zur Prävention von Thrombosen, die durch die Notwendigkeit eines intravenösen Katheters post OP entstehen könnten, wurden niedermolekulare Heparine (Tinzaparin 50 IU/kg (SID), Innohep® multi 10.000 Anti-Xa I.E./ml 2 ml Dsfl, Kohlpharma GmbH, Merzing/Germany), welche 1x tgl. in der Dosierung 50 IU/kg morgens subkutan verabreicht wurden, verwendet. Als weitere Möglichkeit stand die Nutzung von unfraktioniertem Heparin (Heparin- Natrium® Braun „Multi“ 10,000 I.E./ml, B.Braun Melsungen AG, Melsungen/Germany) zweimal täglich in verminderter Dosierung beginnend mit 100 IU/kg BID zur Verfügung. Niedermolekulares Heparin konnte nur bei Patienten, die als Nicht-Schlachtpferd im Pass eingetragen worden waren, eingesetzt werden. Zur Prophylaxe einer Gastritis wurde bei Pferden, die ein hohes Stresslevel während des Klinikaufenthaltes besaßen oder Patienten, bei denen vorberichtlich eine Magenproblematik bestand bzw. welche, die Symptome für eine Gastritis zeigten, Omeprazol (GastroGard® 37%, Paste zum Eingeben für Pferde, Merial GmbH) einmal täglich für das Körpergewicht des Tieres

oral für die Zeit des Klinikaufenthaltes verabreicht. Die Anwendung von Metoclopramid (Metoclopramidhydrochlorid, 5mg/ml, Vomend®, 10 ml, Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH) erfolgte nach Bedarf individuell. Das Präparat wurde je nach Indikation subkutan oder in 1Liter (L) Ringer-Infusionslösung verdünnt langsam intravenös verabreicht.

3.7 Verwendete statistische Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Unterstützung von PD Dr. med. vet. Roswitha Merle, Dipl. ECVPH aus dem Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, FU Berlin.

Die erhobenen Befunde und Werte zwischen den beiden Gruppen Single-Shot und der konventionellen Gruppe wurden statistisch ausgewertet.

Für die statistische Auswertung kam das Programm IBM SPSS Statistics (Version 27 für Windows) zum Einsatz. Für die grafische Darstellung der Ergebnisse der Studie fand die Verwendung von Microsoft® Excel® statt.

Präsentierte Daten wurden in Tabellen mithilfe des Mittelwertes und der Standardabweichung (Minimum-Maximum) dargestellt. Bei allen statistischen Tests galt das Signifikanzniveau von 0,05.

Beide Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Rassen, den Geschlechtern (Fisher-Test) und dem Alter (T-Test) untersucht. Um Unterschiede zwischen der Aufenthaltszeit oder des Alters und dem Auftreten einer hämolytischen Anämie zwischen den Gruppen zu betrachten, erfolgte die Nutzung des T-Tests.

Für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des betroffenen Darmbereichs erfolgte die Nutzung des exakten Fisher-Tests.

Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um einen Unterschied für die Notwendigkeit einer Enterotomie oder Resektion zwischen den Gruppen auszuwerten.

Zur Beurteilung statistischer Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens resistenter Bakterien in Nasentupfer- und Kotproben wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Lag der Anteil der Zellen mit einem Erwartungswert unter 5, erfolgte die Nutzung des exakten Tests nach Fisher.

Zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Resektion zwischen den Gruppen und dem Zusammenhang des Auftretens einer hämolytischen Anämie mit dem Einfluss einer sauber oder sauber-kontaminierten Operation wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Der ANOVA-Test wurde genutzt um Unterschiede zwischen den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert zwischen den Gruppen zu beurteilen.

Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Anästhesiedauer zwischen den Gruppen fand die Nutzung des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests statt. Er wurde ebenfalls

genutzt, um Unterschiede in der Anästhesiedauer hinsichtlich der Entstehung einer Wundinfektion auszuwerten.

Die Berechnungen der Wundbeurteilungen anhand der zugewiesenen Wundscores erfolgten mithilfe des verallgemeinerten linearen Modells mit negativer Binomialverteilung. Um an einzelnen Tagen den Gesamtscore zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Beurteilung der Kriterien Exsudation und Schwellung an den einzelnen Evaluationstagen erfolgte die Verwendung der logistischen Regression.

Zur Auswertung der Unterschiede zwischen den Blutwerten wurde ein verallgemeinertes lineares gemischtes Regressionsmodell verwendet. Dabei war das Tier der zufällige Faktor und die Gruppe und der Zeitpunkt der fixe Faktor.

Zur Beurteilung des Unterschieds zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer Colitis oder Wundinfektion wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Er wurde auch zur Beurteilung des Unterschiedes zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer Wundinfektion verwendet.

Die Verwendung des Chi-Quadrat-Tests erfolgte zur Beurteilung des Unterschieds zwischen den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Colitis. Weiterhin wurde er für die statistische Beurteilung des Auftretens einer Wundinfektion hinsichtlich eines Unterschieds zwischen sauber und sauber-kontaminierten Vorgehen in den ersten zehn Tagen und nach dreißig Tagen postoperativ verwendet.

Zur Beurteilung des Auftretens einer Wundinfektion wurde hinsichtlich der Notwendigkeit einer Enterotomie und/oder Resektion nach zehn und dreißig Tagen postoperativ die multivariable logistische Regression genutzt.

4. Ergebnisse der Studie

4.1. Studienpopulation

4.1.1 Ausschluss

In die prospektive Studie wurden alle Koliker, die von Januar 2018 bis zum Februar 2020 in der FU Berlin, Klinik für Pferde einer notfallmäßigen Laparotomie unterzogen wurden, eingeschlossen. Dies traf auf eine Gesamtsumme $n = 99$ Pferde zu. Ein Ausschluss erfolgte bei 32 Studienteilnehmern, da sie die Kriterien der Studie nicht erfüllten.

Pferde, die vor oder während des Klinikaufenthaltes eine antibiotische Therapie benötigten, wurden ausgeschlossen ($n = 11$). Benötigte ein Tier unabhängig von der Randomisierung seiner Gruppe eine antibiotische Therapie, oder musste auf eine antibiotische Therapie umgestellt werden, erfolgte ebenfalls ein Ausschluss aus der Studie ($n = 12$). Dies betraf Entscheidungen der diensthabenden Assistenztierärzte, die aufgrund von nicht vorhersehbarer intraoperativer Kontamination der Bauchhöhle oder aufgrund eines eigenen medizinischen Ermessens eine Behandlung des Tieres mit entsprechenden Antibiotika einleiteten. Weiterhin wurden für die statistische Auswertung Tiere ausgeschlossen, die eine zweite chirurgische Intervention benötigten (keine Auswertung ab dem Zeitpunkt der Relaparotomie), während oder kurz nach der Operation oder vor dem dritten Tag postoperativ euthanasiert wurden. In Summe betraf das 9 Studienteilnehmer.

Ein Studienteilnehmer (konventionelle Gruppe) benötigte eine verlängerte antibiotische Behandlung und erhielt am sechsten Tag postoperativ auf Anraten des behandelnden Tierarztes Sulfadiazin und Trimethoprim für die nächsten zwei Tage. Da das Pferd ebenfalls am neunten Tag postoperativ eine Relaparotomie benötigte, wurde das Tier nur bis zum fünften Tag postoperativ ausgewertet.

4.1.2 Charakteristiken der Studienpopulation

In die statistische Auswertung der prospektiven Studie wurden 67 Pferde einbezogen. Es wurden alle Rassen in die Studie aufgenommen. Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Rassen wird in Tabelle vier dargestellt.

Table 4 Verteilung der verschiedenen Rassen in Anzahl n und in Prozent.

Art der Rasse	Anzahl (n)	Anzahl in Prozent (%)
Warmblüter	33	49,3
Traber	1	1,5
Friese	1	1,5
Quarab	1	1,5
Englisches Vollblut	4	6
Shetlandpony	5	7,5
Konik	1	1,5
American Miniatur Horse	1	1,5
Deutsches Reitpony	3	4,5
Haflinger	3	4,5
Mix	4	6
American Quarter Horse	3	4,5
Araber	1	1,5
Noriker	1	1,5
Kaltblut	1	1,5
Isländer	1	1,5
Paint Horse	1	1,5
Lewitzer	1	1,5
Norweger	1	1,5

Bei den Patienten handelte es sich um 6 Hengste (8,96%), 30 Stuten (44,78%) und 31 Wallache (46,27%).

Die Zuteilung der operierten Pferde in ihre Gruppe erfolgte per Losverfahren. Von den insgesamt 67 auswertbaren Pferden wurden 30 Tiere der Single-Shot Gruppe und 37 Tiere der konventionellen Gruppe des Antibiotikamanagements zugelost. Von den sechs Hengsten befanden sich die gesamte Anzahl dieser Tiere in der konventionellen Gruppe. Bei den dreißig Stuten teilte sich die Gruppe in 14 Single-Shot und 16 Pferde in der konventionellen Gruppe. Bei den 31 Wallachen befanden sich 16 in der Single-Shot Gruppe und 15 Pferde in der konventionellen Gruppe.

Beziehend auf die Verteilung der Rassen auf die beiden Gruppen der Antibiotikastrategien gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,09$, exakter Fisher-Test). Weiterhin existierte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht zwischen den zwei verschiedenen Gruppen ($p = 0,06$, exakter Fisher-Test). Das Alter der Population lag bei durchschnittlich 13,62 Jahren (ein Pferd ohne bestimmtes Alter). Es existieren keine signifikanten Unterschiede

zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters ($13,5 \pm 7,6$ Jahre gegenüber $13,6 \pm 7,7$ Jahre, $p = 0,5$, T-Test).

4.1.3 Charakteristiken der Laparotomie

Siebenunddreißig Pferde zeigten Operationsbefunde im Dickdarm (53,3% der Single-Shot Pferde und 56,8% der Pferde der konventionellen Gruppe), 21 Patienten besaßen Befunde im Dünndarbereich (36,7% der Single-Shot Gruppe und 27,03% der fünf Tage Gruppe). Bei acht Pferden waren sowohl Dickdarm als auch Dünndarm intraoperativ betroffen (10% der Single-Shot Gruppe und 13,5% der Pferde der konventionellen Gruppe). Es existiert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des betroffenen Darmbereichs ($p = 0,8$, exakter Fisher-Test). Ein Pferd (konv. Gruppe) erhielt intraoperativ die Diagnose einer Hernia diaphragmatica.

Die Beurteilung der chirurgischen Intervention wurde nach der Klassifikation von Cruse and Foord (Cruse und Foord, 1980) eingeteilt und bewertet. Es erfolgte eine Einteilung der Operation in sauber, sauber-kontaminiert und kontaminiert. Saubere Eingriffe erfolgten bei 21 Pferden in der Studie (12 Pferde in der Single-Shot Gruppe, 9 Pferde in der konventionellen Gruppe). 46 Teilnehmer der Studie (18 Pferde Single-Shot, 28 Pferde fünf Tage Antibiose) erhielten eine sauber-kontaminierte Operation. Kein Studienteilnehmer fiel in die Kategorie der kontaminierten Chirurgie. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert zwischen den Gruppen ($p = 0,19$, ANOVA).

Die Resektion eines Darmabschnittes war bei zwölf Patienten notwendig, wovon eines der Tiere eine Single-Shot Antibiose erhielt und 11 der Tiere konventionell versorgt worden sind. Zwischen den beiden zu evaluierenden Gruppen existierte kein signifikanter Unterschied für die Notwendigkeit einer Enterotomie ($p = 0,8$, Chi-Quadrat-Test). Resektionen wurden signifikant häufiger in der Gruppe der konventionellen Antibiotikaprophylaxe notwendig ($p = 0,005$, OR 12,269, Chi-Quadrat-Test).

4.1.4 Relaparotomie und Euthanasie

Innerhalb der ersten drei bis zehn Tage postoperativ wurden drei Pferde aus der Studienpopulation relaparotomiert. Davon befand sich ein Pferd in der Single-Shot Gruppe, die anderen beiden Teilnehmer waren in der konventionellen Gruppe.

In den ersten drei bis zehn Tagen postoperativ wurden sechs Pferde euthanasiert. Davon befanden sich vier Pferde in der konventionellen Gruppe und zwei Pferde in der Single-Shot Gruppe. Drei der euthanasierten Pferde wurden am dritten Tag postoperativ erlöst, ein Pferd

am vierten Tag und ein weiteres Pferd am siebten Tag nach der Operation innerhalb einer Relaparotomie. Das letzte Tier musste am achten Tag postoperativ erlöst werden.

Zwei Pferde (beide konventionelle Gruppe) wurden im Anschluss an die zehn Tage Klinikaufenthalt postoperativ euthanasiert (11. Tag und 17. Tag postoperativ).

Ein Pferd wurde am 16. Tag postoperativ relaparotomiert.

Kein Studienteilnehmer musste wegen auftretender Komplikationen aufgrund der Auswahl des Antibiotikamanagements erlöst werden.

4.2 Präoperativer Zeitraum

Präoperativ wurden im Rahmen der speziellen Untersuchung des Gastrointestinaltraktes die Blutwerte Leukozytenanzahl, Hämatokrit, Totalprotein, Serumamyloid A, Fibrinogen und Laktatwert erhoben. Eine Tupfer- und Kotprobenentnahme erfolgte vor der Untersuchung des Pferdes. Nasentupfer wurden vor Kontakt des Pferdes mit Personal oder jeglichen Einrichtungen entnommen. Eine Kotprobenentnahme fand, wenn nicht anders möglich, im Rahmen der rektalen Untersuchung statt. Erfolgte im Anschluss der Untersuchung die Entscheidung zur notwendigen Laparotomie, wurde blind ein Umschlag mit der zugeteilten Antibiose gezogen.

4.2.1 Tupfer- und Kotprobenentnahme

Die gewonnenen Nasentupfer- und Kotproben wurden vorrangig auf das Vorhandensein klinisch relevanter, resistenter Bakterien in der Nase und im Kot des Pferdes vor Kontakt mit dem Klinikpersonal und der klinischen Einrichtung untersucht, um die Besiedlung bei Aufnahme der Pferde vor Klinikkontakt evaluieren und postoperativ einen möglichen statistischen Unterschied zwischen den zu vergleichenden Antibiotikagruppen bestimmen zu können. Die erhobenen Befunde beeinflussten das zufällige Zulosen der Antibiotikastrategie nicht.

Präoperativ wurden bei zwei Pferden keine Proben erhoben. Von den 65 gewonnenen Nasentupfern zeigten vier Pferde einen positiven Befund mit *MRSA*. Ein Pferd wies einen positiven Befund mit *MDR-Enterobacterales* auf. Zwei gewonnene Tupferproben waren positiv auf *Acinetobacter baumannii*.

Keine Kotprobe zeigte einen positiven Befund auf *MRSA*. Sechs Patienten wiesen präoperativ *MDR-Enterobacterales* in den Kotproben auf, ein Pferd war positiv auf *Acinetobacter baumannii*.

Bei 19 Teilnehmern konnte kein Kot präoperativ im Rahmen der Eingangsuntersuchung gewonnen werden.

4.2.2 Erhobene Blutwerte präoperativ

Die präoperativen Blutwerte wurden im Rahmen der Standardblutuntersuchung jedes Kolikpatienten gewonnen. Es erfolgte keine zusätzliche Blutentnahme für die Tiere. Anhand der Entzündungsparameter Leukozytenanzahl, Totalprotein, Serumamyloid A und Fibrinogen fand eine Ersteinschätzung des Patienten hinsichtlich anderer entzündlicher Vorerkrankungen statt. Eine Messung des Hämatokritwertes erfolgte zur Beurteilung der Kreislaufsituation des Patienten im Hinblick auf die Narkosefähigkeit, während die Ermittlung des Laktatwertes zur Einschätzung des anaeroben Stoffwechsels mit dem Hinblick auf bereits mögliche Darmschädigungen durchgeführt wurde. Die Mittelwerte, Minimum und Maximum der präoperativen Blutwerte werden in Tabelle 5 dargestellt.

Der Mittelwert der präoperativ gemessenen Hämatokritwerte betrug 37%, der minimale Wert lag bei 23%, der höchste Wert betrug 56% (siehe Tabelle 5). 16 Studienteilnehmer zeigten präoperativ eine Abweichung vom Referenzbereich in der Eingangsuntersuchung, wobei bei neun der sechzehn Pferde der Hämatokrit über dem Referenzbereich und bei sieben Tieren unter dem Referenzbereich lag.

14 Pferde der Studie zeigten präoperativ ein Gesamteiweiß, welches über dem Referenzbereich lag, 7 Pferde einen Wert, der sich darunter befand. Der höchste Wert lag bei 8,6 g/dl, der niedrigste Wert befand sich bei 4,2 g/dl (siehe Tabelle 5).

Weiterhin wurde der Serumamyloid A Wert während der Eingangsuntersuchung ermittelt. Der Mittelwert der präoperativ erhobenen Werte betrug 78,8 µg/ml, alle Pferde lagen über dem Referenzbereich und besaßen erhöhte SAA-Werte. Der höchste Wert betrug hierbei 748,68 µg/ml, der niedrigste Wert 3,5 µg/ml (siehe Tabelle 5). Bei 15 Pferden wurden in der Eingangsuntersuchung keine SAA-Werte ermittelt.

Die präoperativen Fibrinogenwerte wiesen eine andere Tendenz auf. Zwei Teilnehmer zeigten einen erhöhten Fibrinogenwert über 350 mg/dl, während zwei weitere Pferde einen niedrigeren Wert unter 110 mg/dl besaßen. Der maximale Wert fand sich bei 445 mg/dl, der minimale Wert bei 93,33 mg/dl (siehe Tabelle 5). Bei neun Teilnehmern wurden keine Fibrinogenwerte präoperativ ermittelt.

Neun Studienteilnehmer wiesen präoperativ einen physiologischen Laktatwert von unter 1 mmol/l im venösen Blut auf. 58 Pferde zeigten einen erhöhten Laktatwert, im Durchschnitt betrug der Wert 2,7 mmol/l bei einem Minimum von 0,5 mmol/l und einem Maximum von 12,1 mmol/l (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Blutwerte präoperativ (Mittelwert, Minimum/Maximum, Anzahl Pferde über/unter Referenzbereich [Gehlen 2017, Taylor und Hiller 2004]).

	WBC x10 ⁹ /l	Hämatokrit in %	Totalprotein in g/dl	SAA in µg/ml	Fibrinogen in mg/dl	Laktat in mmol/l
Referenz- Bereich*	6-12	30 bis 43	5,4 – 7,2	0,3 – 2,7	110 – 350	Unter 1,0
Mittelwert	8,93	37	6,5	78,8	194,31	2,7
Minimum	2,12	23	4,2	3,5	93,33	0,5
Maximum	18,97	56	9	748,68	445	12,1
Über Referenz- bereich	9 Pferde	9 Pferde	14 Pferde	52 Pferde	2 Pferde	58 Pferde
Unter Referenz- bereich	11 Pferde	7 Pferde	7 Pferde	0 Pferde	2 Pferde	0 Pferde

4.3 Intraoperativer Zeitraum

4.3.1 Anästhesiedauer

Die durchschnittliche Anästhesiedauer der Laparotomien betrug $2,64\text{h} \pm 0,89$ (1,0 – 5,3).

Bei zwei Pferden wurde die Operationsdauer nicht dokumentiert. Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen der Single-Shot und der konventionellen Gruppe hinsichtlich der Länge der Anästhesiedauer (Single-Shot: $2,9 \pm 2,3$ Stunden gegenüber konventionell: $2,9 \pm 2,3$ Stunden, $p = 0,6$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Weiterhin gab es keine signifikant längere Anästhesiedauer bezüglich der Entstehung einer Wundinfektion ($p = 0,218$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

4.4 Postoperativer Zeitraum

Der postoperative Zeitraum zur Beurteilung der Wundentwicklung, der Blutwerte und der Tupfer- und Kotproben beinhaltet die ersten zehn Tage postoperativ, die die operierten Patienten stationär in der FU Berlin, Klinik für Pferde behandelt wurden. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Pferde in der Studie betrug 12,6 Tage. Der kürzeste Aufenthalt wurde

mit drei Tagen postoperativ dokumentiert (drei Studienteilnehmer), der längste Aufenthalt umfasste 29 Tage (ein Studienteilnehmer). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Studie hinsichtlich der Aufenthaltsdauer in der Klinik (Single-Shot: $12,7 \pm 4,5$ Tage gegenüber konv.: $12,6 \pm 4,5$ Tage, $p=0,6$, T-Test).

Anschließend erfolgte nach dreißig Tagen postoperativ ein Anruf bei dem Besitzer des Pferdes, um eine Wundentwicklung in genannter Zeit zu evaluieren. Hier konnte bei sechs Pferden (5 Single-Shot, 1 konventionell) keine telefonischen Informationen erhoben werden.

Acht der dreißig Pferde aus der Single-Shot Gruppe und sieben Patienten der siebenunddreißig Pferde der konventionellen Gruppe der perioperativen Antibiotikaphylaxe zeigten unerwünschte Ereignisse im postoperativen Verlauf (Wundinfektion innerhalb zehn oder dreißig Tagen postoperativ und/oder Colitis und/oder hämolytische Anämie) unter der eingesetzten Antibiotikastrategie. Das entsprechen in der Single-Shot Gruppe 26,6% und in der konventionellen Gruppe der Patienten 18,9%.

4.4.1 Vorzeitige Entlassungen

Drei Pferde (1 Single-Shot, 2 konventionell) wurden auf Wunsch der Besitzer vorzeitig vor den zehn Tagen postoperativ entlassen. Zwei der Patienten wurden am neunten Tag postoperativ abgeholt, ein Studienteilnehmer verließ die Klinik bereits am fünften Tag postoperativ auf eigene Gefahr.

4.4.2 Wundbeurteilungen

Die Berechnungen der Wundbeurteilungen erfolgten mithilfe des verallgemeinerten linearen Modells mit negativer Binomialverteilung.

Tabelle 6 Auswertung Gesamtscores, signifikante Unterschiede (s: signifikant, n.s.: nicht signifikant).

	Unterschiede zwischen den Gruppen	Unterschiede zwischen den Tagen	Unterschiede zwischen den Gruppen und den Tagen
Gesamtscore	$p=0,985$ (n.s.)	$p<0,001$ (s)	$p>0,25$ (n.s.)
Exsudation	$p=0,46$ (n.s.)	$p=0,001$ (s)	$p=0,024$ (s)
Schwellung	$p=0,173$ (n.s.)	$p=0,001$ (s)	$p=0,101$ (n.s.)

4.4.2.1 Gesamtscore

Innerhalb der drei Wundevaluationen in den zehn Tagen postoperativ (Tag 3, 5 und 10) konnten bei 9 Studienteilnehmern die Gesamtpunktzahl nur eingeschränkt ermittelt werden, da nicht alle Tage evaluiert werden konnten. Bei drei Pferden erfolgte eine vorzeitige Entlassung auf Wunsch der Besitzer, fünf Tiere wurden vor dem zehnten Tag post OP euthanasiert und drei Pferde erhielten innerhalb der zehn Tage postoperativ eine Relaparotomie, sodass die Wunde bis zum Zeitpunkt der zweiten Operation beurteilt wurde. Eine Wundinfektion besaßen Studienteilnehmer, deren Gesamtpunktzahl am Beurteilungstag bei oder über sechs lag, oder Pferde, deren Wundexsudation an einem der Tage mit dem Score „Drei“ bewertet wurde. Dies betraf fünf Studienteilnehmer.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, zeigte sich hinsichtlich des Gesamtscores kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,985$, lineare Regression) und auch hinsichtlich der Interaktion zwischen Gruppe und Tag existierte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,25$, lineare Regression). Der Gesamtscore wies jedoch hinsichtlich der Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$, lineare Regression) auf.

Wie in Tabelle 7 dargestellt, zeigte die konventionelle Gruppe an Tag drei eine signifikante Erhöhung des Gesamtscores hinsichtlich der Single Shot Gruppe ($p = 0,018$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test). An Tag fünf und Tag zehn waren keine signifikanten Unterschiede des Gesamtscores der Bauchwunden zwischen den Gruppen ($p = 0,786$ und $p = 0,754$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) zu verzeichnen.

Tabelle 7 Auswertung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen.

	Single-Shot	konventionell	p
3. Tag postoperativ	0,37 ± 0,56	0,65 ± 0,48	0,018
5. Tag postoperativ	0,37 ± 0,56	0,4 ± 0,55	0,786
10. Tag postoperativ	0,85 ± 1,54	0,53 ± 1,01	0,754

Am dritten Tag postoperativ umfasste die höchste Gesamtpunktzahl zwei Punkte, welches ein Pferd aus der Single-Shot Gruppe erhielt. Alle Pferde konnten an diesem Beurteilungstag evaluiert werden. Die Gesamtscores null und eins am ersten Evaluationstag waren mit jeweils 49,3% vertreten.

Am fünften Tag postoperativ konnten fünf Pferde nicht beurteilt werden, da bereits vier Tiere vorher euthanasiert werden mussten und ein weiterer Patient eine Relaparotomie benötigte. Zwei Pferde zeigten an diesem Kontrolltag als höchste Gesamtpunktzahl eine Zwei, einer der beiden befand sich in der Single-Shot Gruppe, das andere Tier in der konventionellen Gruppe. 64,5% der Teilnehmer besaßen einen Score von null, 32,3% einen Score von eins.

Am zehnten Tag postoperativ konnten zusätzlich sechs weitere nicht an der Bauchwunde beurteilt werden, da drei der Tiere frühzeitig entlassen worden sind. Ein weiteres Pferd musste vor dem zehnten Tag euthanasiert werden und zwei Teilnehmer erhielten vor dem zehnten Tag eine Relaparotomie. Die höchsten Gesamtwerte an Tag zehn der Wundbeurteilung beliefen sich auf fünf Punkte, welche ein Pferd aus der Single-Shot Gruppe zeigte und vier Punkte, welche drei Teilnehmer erhielten (2 Single-Shot, 1 konventionell). 5,4% der Pferde zeigten am zehnten Tag einen Gesamtscore von drei, 83,9% lagen zwischen null und eins. Zwei Pferde besaßen einen Score von zwei.

Der höchste Gesamtscore eines Wundbeurteilungstages befand sich bei fünf, ein Patient aus der Single-Shot Gruppe. Der Patient zeigte eine Wundinfektion mit purulenter Exsudation.

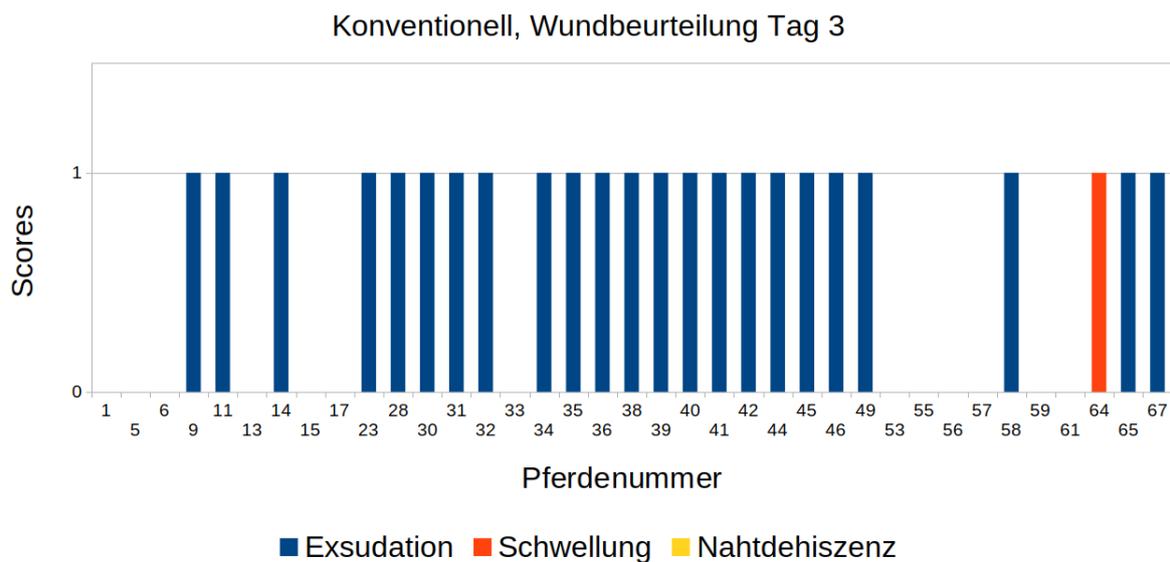


Abbildung 7 Wundbeurteilung Tag 3, konventionelle Gruppe.

Konventionell, Wundbeurteilung Tag 5

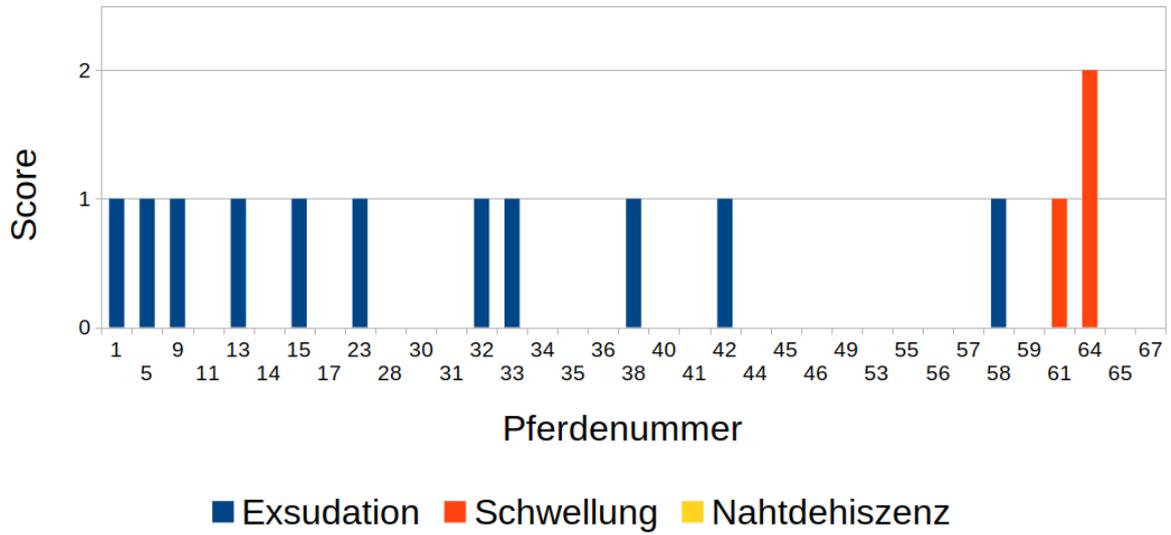


Abbildung 8 Wundbeurteilung Tag 5, konventionelle Gruppe.

Konventionell, Wundbeurteilung Tag 10

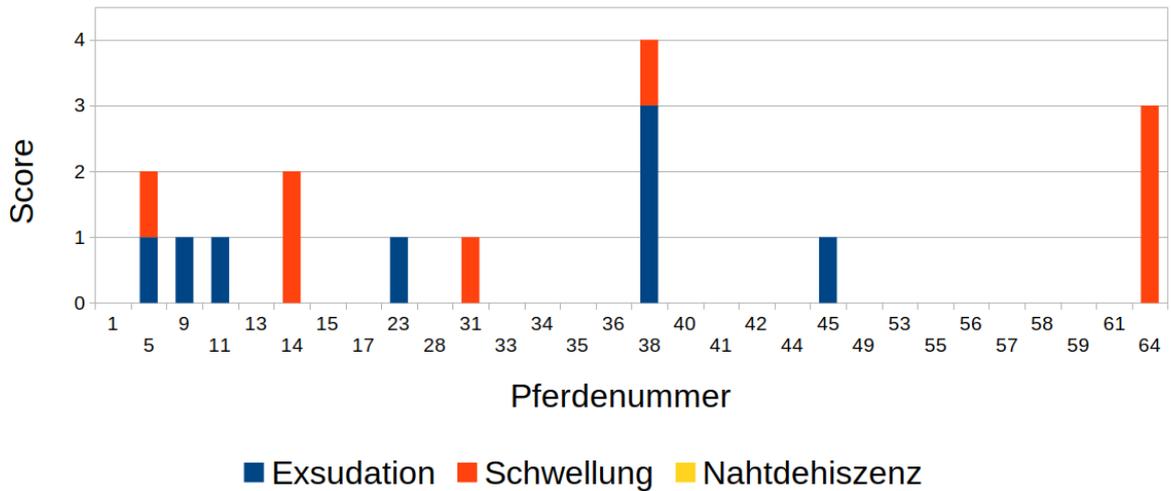


Abbildung 9 Wundbeurteilung Tag 10, konventionelle Gruppe.

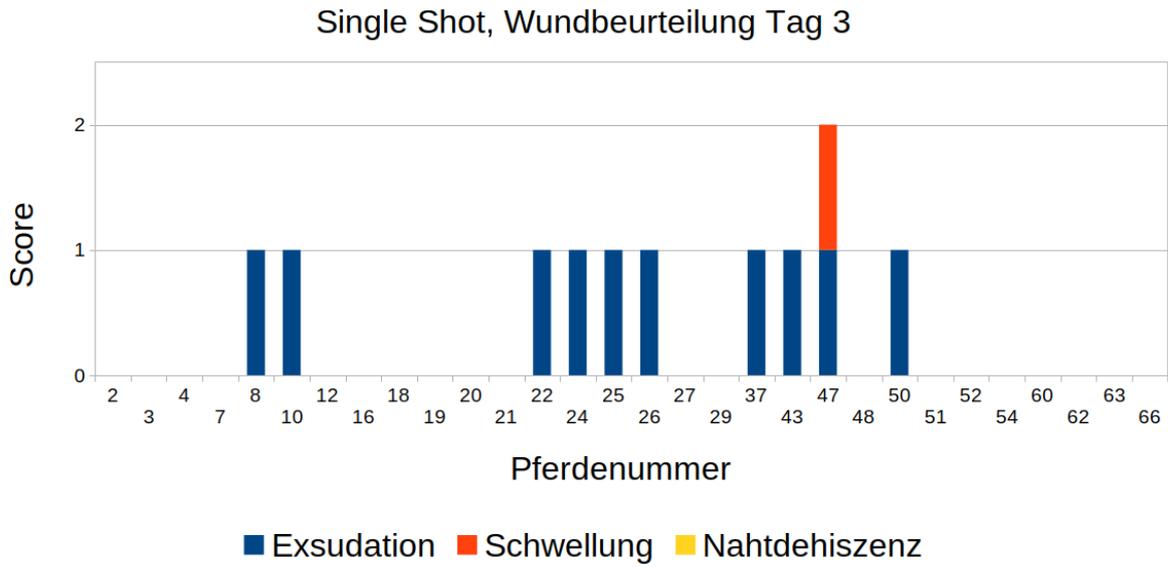


Abbildung 10 Wundbeurteilung Tag 3, Single-Shot Gruppe.

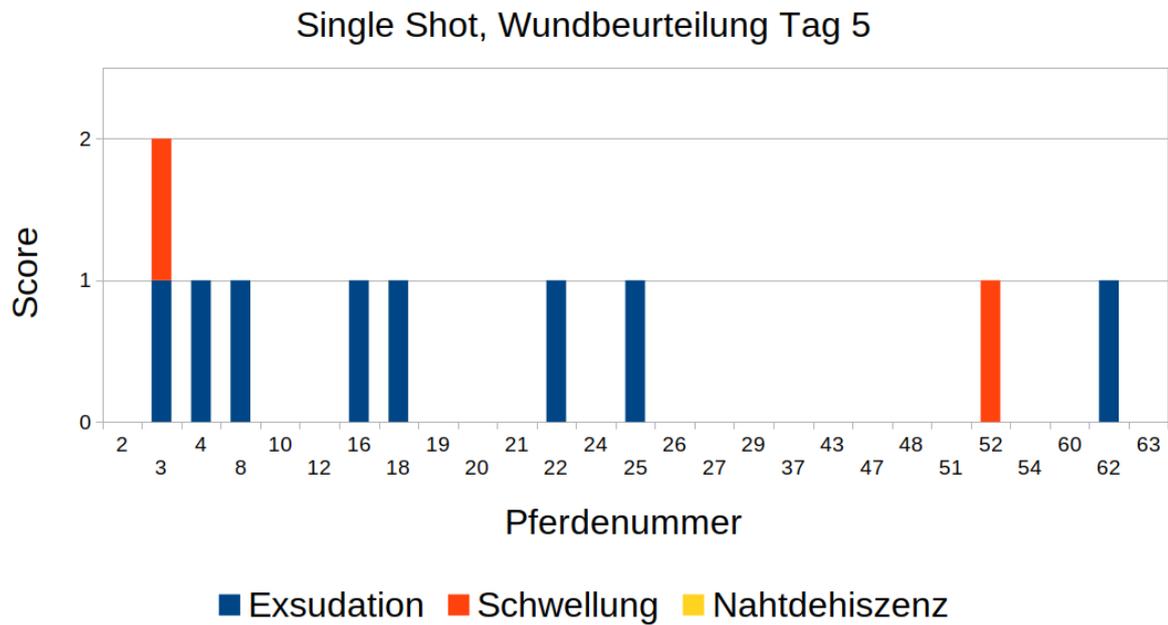


Abbildung 11 Wundbeurteilung Tag fünf, Single-Shot Gruppe.

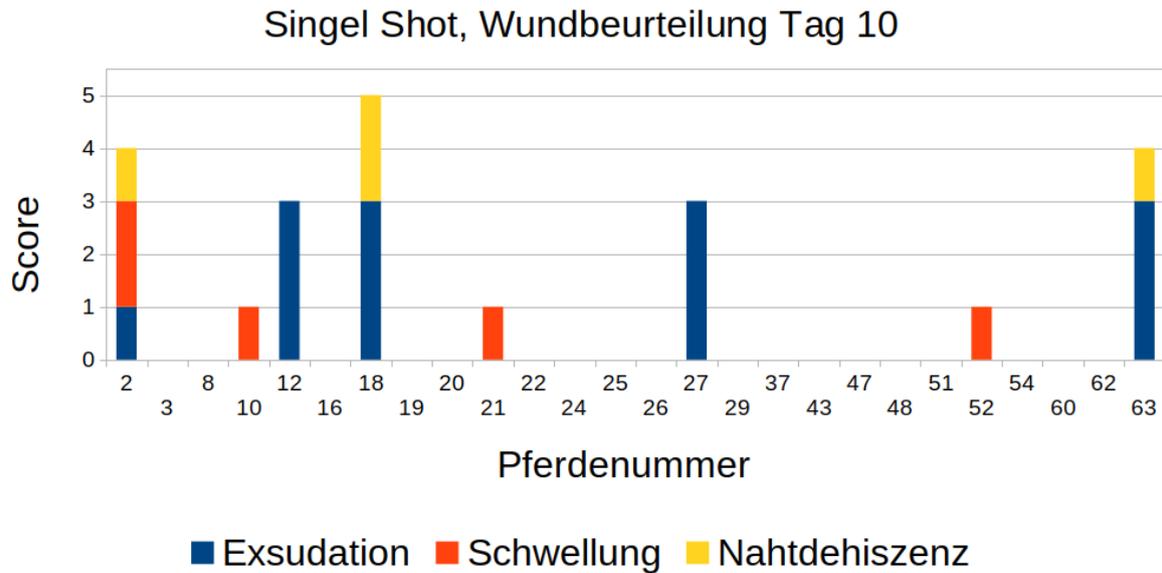


Abbildung 12 Wundbeurteilung Tag 10, Single-Shot Gruppe.

4.4.2.2 Exsudation

30,4 % der Studienteilnehmer zeigten an allen drei Tagen der Wundbeurteilung keine Wundexsudation. Pferde, die an einem der Evaluationstage eine purulente Wundexsudation aufwiesen und mit einer Drei beurteilt wurden, sind als Wundinfektion eingestuft worden. Diese Beurteilung betraf in der Studie insgesamt fünf Teilnehmer in den ersten zehn Tagen postoperativ, wovon vier der Tiere zur Single-Shot Gruppe und eins zur konventionellen Gruppe gehörte. Alle fünf Pferde wiesen purulente Wundexsudation am zehnten Tag auf. Am Beurteilungstag drei und fünf zeigte keines der Pferde einen Score von drei. Eines der Pferde, die eine Wundinfektion entwickelten, bildete innerhalb des fünften und zehnten Tags postoperativ mit Entwicklung von neurologischen Symptomen eine septische Meningoenzephalitis aus.

Von den fünf Pferden mit einer Wundinfektion besaßen intraoperativ zwei Pferde eine ileale Obstipation und benötigten eine Enterotomie. Die anderen drei Studienteilnehmer erhielten intraoperativ die Diagnose Lipoma pendulans, zwei der Tiere benötigten in der OP eine Enterotomie und ein Pferd erhielt eine Resektion des betroffenen Dünndarmabschnitts. Die Wundinfektionen wurden mit einer täglichen Wundtoilette mithilfe einer Wundspüllösung mit Polihexanid (Pronto Vet®, B. Braun) behandelt. Die Stute, die eine septische Meningoenzephalitis entwickelte, wurde am zehnten Tag postoperativ nach Probenentnahme und Wundkontrolle mit Marbofloxacin (Marbocyl®, Vetoquinol) behandelt. Da dem Tier zwei

Tage später eine aufsteigende Meningoenzephalitis nachgewiesen wurde, erfolgte eine zusätzliche Behandlung mit Minocyclin.

Die Wundexsudation an den einzelnen Beurteilungstagen zwischen den zu beurteilenden Gruppen werden in Abbildung 7 bis 12 dargestellt.

Es existiert kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens der Exsudation zwischen den Gruppen Single-Shot und konventionell ($p = 0,46$, log. Regression). Es wurde jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Beurteilungstagen ($p = 0,001$, log. Regression) und der Interaktion zwischen den Gruppen und den Tagen hinsichtlich der Entwicklung einer Exsudation ($p = 0,024$, log. Regression) nachgewiesen. Pferde der konventionellen Gruppe besaßen am dritten Tag postoperativ deutlich häufiger eine seröse Wundexsudation (Score 1).

4.4.2.3 Wundschwellung

Am dritten Tag postoperativ zeigten zwei Pferde eine geringgradige Schwellung (Score 1). Alle weiteren Studienteilnehmer wiesen keine Schwellung an der Bauchwunde auf. In der weiteren Evaluation am fünften Tag zeigte ein Pferd eine mittelgradige Schwellung der Bauchwunde, drei Pferde wiesen eine geringgradige Schwellung auf. Kein Studienteilnehmer entwickelte an den ersten beiden Wundbeurteilungen eine hochgradige Schwellung. Am zehnten Tag postoperativ besaßen zwei Pferde eine mittelgradige Schwellung der Bauchwunde, ein Pferd wies eine hochgradige Schwellung auf und sechs Pferde waren geringgradig geschwollen. 78,6% der Pferde, die eine Wundbeurteilung an allen drei Tagen erhielten, besaßen an keinem der Tage eine Wundschwellung.

Die Wundschwellung an den einzelnen Beurteilungstagen zwischen den beiden zu beurteilenden Gruppen werden in Abbildung 7 bis 12 dargestellt.

Von den fünf Pferden, die innerhalb der zehn Tage postoperativ eine Wundinfektion entwickelten, wurden vier Tiere mit einem Gesamtscore der Wundschwellung von null in den drei Tagen bewertet. Ein Pferd erhielt einen Gesamtscore der Wundschwellung von eins.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich der Unterschiede der Wundschwellung zwischen den Gruppen ($p = 0,173$, log. Regression) und der Interaktion zwischen den Gruppen und den Tagen hinsichtlich der Wundschwellung ($p = 0,101$, log. Regression). Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den einzelnen Evaluationstagen bezüglich der Wundschwellungen nachgewiesen werden ($p = 0,001$, log. Regression [höchste Wundschwellung am zehnten postoperativen Tag]).

4.4.2.4 Nahtdehiszenz

An den ersten beiden Evaluationstagen (Tag drei und fünf postoperativ) zeigte kein Studienteilnehmer eine Nahtdehiszenz. Alle Patienten wurden mit einem Score von null bewertet. Bei zwei Pferden waren am 10. postoperativen Tag 1-2 Wundhefte nicht mehr in situ. Eine Ileumverlagerung in das Foramen epiploicum und ein Lipoma pendulans waren die Gründe für die notwendige Operation.

Ein Pferd zeigte eine Nahtdehiszenz, bei der unter 50% der Hefte nicht mehr vorhanden waren (Score 2). Es erhielt intraoperativ die Diagnose einer Ileumobstipation.

Zwei der Tiere gehörten zu den Studienteilnehmern, die eine Wundinfektion entwickelten, ein Tier wies keine Wundinfektion auf. Alle drei Patienten befanden sich ausschließlich in der Single-Shot Gruppe.

Die Nahtdehiszenz an den einzelnen Beurteilungstagen zwischen den beiden zu beurteilenden Gruppen werden in Abbildung 7 bis 12 dargestellt.

Eine Auswertung hinsichtlich der Signifikanz zwischen den Gruppen und Tagen war statistisch nicht möglich, da zu wenig Studienteilnehmer eine Nahtdehiszenz entwickelten.

4.4.3 Ergebnisse der Blutwerte

Postoperativ wurden morgens in den ersten fünf Tagen nach der chirurgischen Intervention die Blutwerte Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein, SAA, Fibrinogen und Laktat gemessen. Abends erfolgte die Messung der Parameter Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein und Laktat. Am 10. Tag postoperativ fand im Laufe des Morgens eine weitere Messung der Werte Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein, SAA, Fibrinogen und Laktatwert statt.

Zur Auswertung der Blutwerte zwischen den Gruppen wurde ein verallgemeinertes lineares gemischtes Regressionsmodell verwendet. Die signifikanten Unterschiede der erhobenen Blutwerte werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Signifikante Unterschiede aller erhobenen Blutparameter postoperativ (s: signifikant, n.s.: nicht signifikant).

	Einfluss der Gruppe	Einfluss des Tages	Interaktion zwischen Gruppe und Tag
WBC	p=0,998 (n.s.)	p< 0,001 (s)	p= 0,67 (n.s.)
Hämatokrit	p= 0,762 (n.s.)	p<0,001 (s)	p= 0,167 (n.s.)
Totalprotein	p= 0,722 (n.s.)	p<0,001 (s)	p= 0,892 (n.s.)

SAA	p= 0,799 (n.s.)	p< 0,001 (s)	p= 0,763 (n.s.)
Fibrinogen	p= 0,545 (n.s.)	p<0,001 (s)	p= 0,666 (n.s.)
Laktat	p= 0,960 (n.s.)	p= 0,048 (s)	p= 0,684 (n.s.)

4.4.3.1 Leukozyten (WBC)

Die Messungen der WBC erfolgten morgens und abends an Tag 1 bis 5 und morgens an Tag 10 postoperativ. Ein Pferd wurde aufgrund einer Relaparotomie an Tag 3 postoperativ nur bis zu diesem Zeitpunkt evaluiert. Ab dem dritten postoperativen Tag wurden vier Pferde euthanasiert, deren Werte anschließend fehlten (drei Tiere am dritten Tag, eines am vierten Tag). Abends am zweiten Tag wurden fünf Patienten nicht gemessen, abends am dritten Tag konnten drei Messungen nicht evaluiert werden. Am vierten Tag fehlten abends fünf Messungen, am fünften Tag betraf dies abends sieben Messungen, wobei eines der Tiere auf Wunsch des Besitzers auf eigene Gefahr entlassen worden war. Morgens am 10. Tag postoperativ erfolgte die frühzeitige Entlassung von drei Pferden, während ein weiteres Pferd euthanasiert wurde. Zwei weitere Tiere wurden einer Relaparotomie unterzogen, zwei Messungen wurden nicht erhoben.

Table 9 Signifikante Unterschiede WBC an den einzelnen Tagen zwischen den Gruppen (5 Tage: fünf Tage Antibiose Gruppe), Wert $\times 10^9/l$.

	Single-Shot	5 Tage	p
WBC Tag 1 morgens	6,81 ± 4,21	5,77 ± 2,23	p je < 0,001
WBC Tag 1 abends	6,36 ± 3,95	6,4 ± 2,61	
WBC Tag 2 morgens	5,36 ± 3,45	5,47 ± 2,64	
WBC Tag 2 abends	4,96 ± 3,24	5,24 ± 2,40	
WBC Tag 3 morgens	5,0 ± 3,06	5,17 ± 2,47	
WBC Tag 3 abends	5,15 ± 2,9	5,48 ± 2,51	
WBC Tag 4 morgens	5,45 ± 2,72	5,36 ± 2,05	
WBC Tag 4 abends	6,19 ± 2,79	5,69 ± 1,68	
WBC Tag 5 morgens	6,91 ± 2,36	6,94 ± 2,13	
WBC Tag 5 abends	7,71 ± 2,17	8,01 ± 2,08	
WBC Tag 10 morgens	10,59 ± 3,78	10,3 ± 3,74	

Wie aus der Tabelle 9 ersichtlich, sind die Mittelwerte der WBC in beiden Gruppen postoperativ am zehnten Tag am höchsten. Alle Mittelwerte bewegten sich an allen Tagen postoperativ im Referenzbereich.

Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,998$, lineares gemischtes Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppe und den Tagen ($p = 0,67$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Einen signifikanten Unterschied gab es hinsichtlich der WBC zwischen den einzelnen Tagen ($p < 0,001$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Die Signifikanzen werden in Tabelle 8 dargestellt.

4.4.3.2 Serumamyloid A (SAA)

Die SAA-Werte wurden postoperativ morgens die ersten fünf Tage und am zehnten Tag postoperativ ermittelt. Am ersten Tag konnten zwei Pferde nicht gemessen werden, am 2. Tag postoperativ betraf dies sechs Pferde. Eine Relaparotomie am 3. Tag post OP wurde ab dem Zeitpunkt nicht miteinberechnet, drei weitere an diesem Tag nicht gemessen. Am vierten Tag postoperativ wurden 3 Pferde aufgrund von Euthanasie am Vortag herausgenommen, fünf Pferde nicht gemessen. Am fünften Tag post OP fehlten sieben Messungen, ein weiteres Pferd wurde euthanasiert. Am 10. Tag post OP wurden zwei weitere Pferde an den vorherigen Tagen relaparotomiert und aus den Messungen genommen, ein weiteres Pferd benötigte zuvor eine Euthanasie. Drei Pferde wurden vor dem 10. Tag post OP auf Wunsch der Besitzer abgeholt, bei fünf Pferden erfolgte keine Messung.

Tabelle 10 Minimum/Maximum, Mittelwert der SAA-Werte in $\mu\text{g/ml}$ u. signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen an den einzelnen Tagen (SS: Single-Shot, konvent.: konventionell).

	Minimum	Mittelwert	Maximum	p
Tag 1 SS	259,83	598,81	964,42	p je <0,001
Tag 1 konvent.	19,1	602,73	931,21	
Tag 2 SS	569,92	743,71	1043	
Tag 2 konvent.	11,98	750,1	1108,4	
Tag 3 SS	624,17	781,98	1121,2	
Tag 3 konvent.	354,57	759,57	1014,3	
Tag 4 SS	203,09	705,72	1013,5	
Tag 4 konvent.	136,01	734,48	1095,3	
Tag 5 SS	25,79	632,55	982,66	
Tag 5 konvent.	15,17	629,34	1081,9	

Tag 10 SS	5,43	231,62	783,05	
Tag 10 konvent.	3,5	150,74	707,67	

Wie in Tabelle zehn ersichtlich, zeigten alle Studienteilnehmer zehn Tage postoperativ eine erhöhte SAA-Konzentration über den physiologischen Wert von 2,7µg/ml.

Der höchste SAA-Wert besaß Patient 26 mit einem Wert von 1121,21 µg/ml (Single-Shot) am vierten Tag postoperativ. Die Gesamtsumme des Wundscores betrug bei der Stute eine Zwei, das Tier zeigte keine Wundinfektion. Am Tag drei und fünf postoperativ war an der Bauchwunde eine geringgradige seröse Exsudation zu erkennen, sodass sie jeweils mit einer Eins evaluiert wurde. Am zehnten Tag wurde die Wunde mit einem Gesamtscore von null bewertet, die Wunde besaß keine Exsudation mehr. Am genannten Tag fiel der SAA-Wert auf 32,93 µg/ml. Die intraoperative Diagnose dieses Patienten war eine Hernia omentalis mit Inkarzeration des Jejunums, es wurde keine Enterotomie oder Resektion durchgeführt.

Table 11 SAA-Werte der fünf Pferde mit Wundinfektion innerhalb der zehn Tage in µg/ml (T: Tag).

	SAA T0	SAA T1	SAA T2	SAA T3	SAA T4	SAA T5	SAA T10
Pferd 13	6,39	555,73	732,98	665,66	582,29	707,35	731,88
Pferd 19	317,33	714,96	724,11	700,84	768,57	746,65	783,05
Pferd 28	9,66	671,05	721,25	1026,9	725,29	734,06	121,69
Pferd 39	9,24	208,31	591,41	836,17	640,07	797,27	566,72
Pferd 64	14,73	477,74	618,2	687,13	637,16	606,18	355,88

Alle fünf Pferde mit Wundinfektion wiesen erhöhte SAA-Werte innerhalb der zehn Tagen auf, wie in Tabelle 11 dargestellt. Pferd 19 zeigte präoperativ einen deutlich erhöhten SAA-Wert über 300 µg/ml. Die Stute entwickelte postoperativ eine septische Meningoenzephalitis. Ausschließlich bei Patient 28 fiel die SAA-Konzentration am zehnten Tag deutlich auf einen Wert von 121,69 µg/ml ab, obwohl das Pferd am dritten Tag den höchsten Wert mit 1026,9 µg/ml besaß. Die anderen vier Pferde wiesen auch am zehnten Tag postoperativ deutlich erhöhte Werte über 300 µg/ml auf, der höchste Wert betrug hierbei 783,05 µg/ml.

Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der ermittelten SAA-Werte ($p = 0,799$, lineares gemischtes Regressionsmodell) und auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Interaktion zwischen den Gruppen und den einzelnen Tagen ($p = 0,763$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Ein signifikanter Unterschied war zwischen

den einzelnen Tagen darstellbar ($p < 0,001$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Die Signifikanzen der SAA-Werte werden in Tabelle 8 dargestellt.

4.4.3.3 Fibrinogen

Der Fibrinogenwert wurde als weiterer Entzündungsparameter bei jedem Studienteilnehmer präoperativ, die ersten fünf Tage postoperativ und am zehnten Tag postoperativ während der morgendlichen Blutkontrollen einmal täglich gemessen. Präoperativ wurden aufgrund des schlechten Zustands des Pferdes neun Tiere nicht gemessen. Postoperativ konnten am ersten Tag zwei Tiere und am zweiten Tag drei Pferde nicht ermittelt werden. Am vierten Tag sind sieben Tiere nicht gemessen worden (drei Teilnehmer euthanasiert, eines relaparotomiert). Am Tag fünf postoperativ wurde ein weiteres Tier vorzeitig erlöst, vier Pferde nicht gemessen. Aufgrund von vorzeitigen Entlassungen vor Tag zehn postoperativ auf Wunsch des Besitzers fehlten drei Messungen am letzten Evaluationstag, ein weiteres Pferd wurde vor dem zehnten Tag euthanasiert. Bei sechs Pferden fand keine Messung statt.

93,1% der Studienteilnehmer befanden sich präoperativ im physiologischen Referenzbereich. Zwei Pferde wiesen einen leicht erniedrigten Fibrinogenwert auf. Zwei weitere Pferde zeigten in der Erstuntersuchung einen leicht erhöhten Messwert, es konnte kein medizinischer Grund dafür gefunden werden.

Tabelle 12 Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum-Maximum) aller Fibrinogen-Werte postoperativ in mg/dl, sign. Unterschiede (n.b.: nicht bestimmt).

Tag	Single-Shot	konventionell	p
0	184,55 \pm 70,52 (96,54 – 355)	199,26 \pm 51,34 (93,33 – 355)	n.b.
1	225,48 \pm 72,12 (79,22 – 484)	231,1 \pm 60,35 (96,56 – 370)	$p < 0,001$
2	264,86 \pm 59,45 (153,82 – 445)	274,35 \pm 63,43 (104,79 – 411)	$p = 0,253$
3	277,96 \pm 67,07 (151,41 – 465)	287,42 \pm 69,54 (120 – 427)	$p = 0,810$
4	288,43 \pm 72,37 (158,01 – 463)	306,48 \pm 65,79 (173,81 – 484)	$p = 0,766$
5	288,29 \pm 69,15 (147,73 – 411)	309,64 \pm 76,10 (187,39 – 560)	$p = 0,736$
10	285,55 \pm 79,77	265,36 \pm 89,87	n.b.

	(132,98 – 427)	(78,97 – 463)	
--	----------------	---------------	--

Wie in Tabelle zwölf ersichtlich, zeigten die ersten fünf Tage postoperativ alle Studienteilnehmer eine fortlaufende Erhöhung des Fibrinogenwertes im Blut, die höchsten Werte wurden am fünften Tag postoperativ erreicht. Der maximale Fibrinogenwert aller Tage lag bei 560 mg/dl. Das betroffene Pferd wurde in die konventionelle Gruppe randomisiert und wies intraoperativ eine Obstipation der Beckenflexur des Colons auf, weshalb es eine Enterotomie benötigte. Das Tier zeigte am fünften Tag postoperativ geringgradig seröse Exsudation an der Bauchwunde, die am zehnten Tag in der dritten Wundkontrolle nicht mehr vorhanden war. Der Fibrinogenwert sank am zehnten Tag auf einen Wert von 203,21 mg/dl. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,545$, lineares Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppen und Tagen ($p = 0,666$, lineares Regressionsmodell). Ein signifikanter Unterschied war zwischen den einzelnen Tagen der Messungen ($p < 0,001$, lineares Regressionsmodell) ersichtlich. Die Signifikanzen der Fibrinogenwerte werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 13 Fibrinogenwerte in mg/dl postoperativ der fünf Pferde mit Wundinfektion, T: Tag.

	Gruppe	F1 T0	F1 T1	F1 T2	F1 T3	F1 T4	F1 T5	F1 T10
Pferd 13	Single-Shot	217	226	282	269	409	333	409
Pferd 19	Single-Shot	167,42	220,07	367	394	394	394	400
Pferd 28	Single-Shot	203	290	153,82	169,77	187,29	182,5	347
Pferd 39	konventionell	308	258	317	326	358	370	463
Pferd 64	Single-Shot	134	148	245	240	246	299	355

Alle Pferde, die eine Wundinfektion innerhalb der zehn Tage postoperativ entwickelten, zeigten präoperativ und in den ersten fünf Tagen postoperativ keine Erhöhung des Fibrinogenwertes im Blut mit Ausnahme des Patienten 19 (Single-Shot), der ab Tag drei einen leicht erhöhten Messwert von 396 mg/dl aufwies. Dies wird in Tabelle dreizehn dargestellt.

Am Tag zehn postoperativ war, bis auf Patient 28 (Single-Shot), bei allen Tieren der Fibrinogenwert deutlich erhöht. Patient 28 zeigte in allen Messungen deutlich geringere Werte als die anderen vier Pferde. Die Stute entwickelte trotz niedriger Fibrinogenwerte purulente Exsudation an der Bauchwunde und eine septische Meningoenzephalitis innerhalb der zehn Tage postoperativ. Bei allen fünf Studienteilnehmern war der Fibrinogenwert im Blut am zehnten Tag am stärksten angestiegen, Pferd 13 (Single-Shot) zeigte denselben Wert bereits an Tag vier.

4.4.3.4 Totalprotein

Präoperativ erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung die Messung des Totalproteins. Anschließend wurde die ersten fünf Tage zweimal täglich (morgens und abends) und am zehnten Tag morgens das Gesamtprotein der Studienteilnehmer ermittelt. Präoperativ lag der höchste Wert bei 9 g/dl, das Pferd Nr. 19 gehörte der Single-Shot Gruppe an. Der Messwert sank postoperativ kurzzeitig am ersten Tag ab, stieg anschließend wieder an. Die Stute entwickelte eine Wundinfektion und eine septische Meningoenzephalitis.

Einer der niedrigsten Werte postoperativ belief sich auf 4,2 g/dl, das Tier Nr. 22 wurde in die Single-Shot Gruppe randomisiert und benötigte aufgrund von einer Colitis am vierten Tag postoperativ Metronidazol. Der Wert stieg bis zum fünften Tag auf 5 g/dl an, am zehnten Tag betrug er schließlich 6,2 g/dl und bewegte sich im Referenzbereich.

Patient Nr. 51 (konventionell) zeigte präoperativ einen physiologischen Totalproteinwert. Ab dem ersten Tag postoperativ besaß das Pony eine Hypoproteinämie von 3,5 g/dl, die sich nur langsam besserte. Am dritten Tag postoperativ musste das Tier aufgrund von starker Koliksymptomatik und drastischer Verschlechterung des Allgemeinbefindens euthanasiert werden. Der Verlauf der stark veränderten Totalproteinwerte der drei Pferde wird in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14 Verlauf stark veränderter Totalproteinwerte in g/dl.

	Gruppe	Tag 1 morgens/ abends	Tag 2 morgens/ abends	Tag 3 morgens/ abends	Tag 4 morgens/ abends	Tag 5 morgens/ abends	Tag 10 morgens
Pferd 19	Single-Shot	7/7,1	8,2/7,5	8/7,5	7,2/7	7/7	7,2
Pferd 22	Single-Shot	4/4,2	4,4/5	5,2/4,8	5/5	5,6/5,2	6,2

Pferd 51	konventionell	3,5/3,8	3,8/3,6	3,9/ Euthanasie	Eutha- nasia	Eutha- nasia	Eutha- nasia
-------------	---------------	---------	---------	--------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Die durchschnittlichen Werte aller Totalproteinwerte der Studienteilnehmer werden in der Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15 Totalproteinwerte postoperativ (Mittelwert \pm Standardabweichung) in g/dl.

	Single-Shot Konzentration	Single-Shot Anzahl n	Konventionell Konzentration	Konventionell Anzahl n
Tag 0	6,32 \pm 0,9	30	6,68 \pm 1,1	37
Tag 1 (morgens// abends)	5,72 \pm 0,96// 5,80 \pm 0,87	60	5,68 \pm 0,64// 5,91 \pm 0,59	74
Tag 2 (morgens// abends)	5,94 \pm 0,84// 6,13 \pm 0,79	60	6,07 \pm 0,6// 6,14 \pm 0,69	73
Tag 3 (morgens// abends)	6,03 \pm 0,87// 6,35 \pm 0,56	55	6,24 \pm 0,66// 6,24 \pm 0,62	72
Tag 4 (morgens// abends)	6,26 \pm 0,53// 6,46 \pm 0,56	52	6,21 \pm 0,55// 6,35 \pm 0,67	68
Tag 5 (morgens// abends)	6,5 \pm 0,46// 6,52 \pm 0,47	52	6,33 \pm 0,82// 6,53 \pm 0,63	64
Tag 10 (morgens)	6,44 \pm 0,48	25	6,39 \pm 0,61	29

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Totalproteinwerte ($p = 0,722$, lineares Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppe und Zeitpunkt ($p = 0,892$, lineares Regressionsmodell). Signifikante Unterschiede gab es zwischen den einzelnen Tagen ($p < 0,001$, lineares Regressionsmodell), wobei das den ersten Tag postoperativ (morgens und abends) betraf. Die Signifikanzen der Totalproteinwerte werden in Tabelle 8 dargestellt.

4.4.3.5 Hämatokrit

Präoperativ zeigte ein Pferd (konventionelle Gruppe, Nr. 15) einen erniedrigten Hämatokritwert von 23%. Der Wert blieb die nächsten Tage postoperativ zu niedrig, lag am zehnten Tag dann in der Norm. Die Bauchwunde des Tieres exsudierte geringgradig serös am dritten Tag. Am zehnten Tag war eine mittelgradige Schwellung ersichtlich, dennoch keine Exsudation mehr vorhanden. Der höchste Hämatokritwert präoperativ lag bei 56%, das Pferd wurde in die konventionelle Gruppe randomisiert. Der Wert sank postoperativ deutlich ab, das Tier zeigte mehrere Tage einen stark erniedrigten Wert aufgrund der Infusionstherapie. Am zehnten Tag befand sich der Wert wieder im Referenzbereich. Die Wundbeurteilungen waren die ersten beiden Beurteilungstage ohne besonderen Befund, am zehnten Tag war ggr. seröse Exsudation erkennbar.

Zwischen den Gruppen ($p = 0,762$, lineares gem., Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppe und Zeitpunkt ($p = 0,167$, lineares gem. Regressionsmodell) existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Hämatokritwerten. Ein signifikanter Unterschied war von Tag eins bis Tag vier postoperativ messbar ($p < 0,001$, lineares gem., Regressionsmodell). Die Signifikanzen der Hämatokritwerte werden in Tabelle 8 dargestellt.

Drei Studienteilnehmer zeigten postoperativ die Entwicklung einer hämolytischen Anämie. Alle Patienten befanden sich in der konventionellen Gruppe (8,1%). Der Verlauf ihrer Hämatokritwerte wird in Tabelle 16 gezeigt. Es erfolgte das Absetzen der Antibiotika Penicillin und Gentamicin, woraufhin alle Teilnehmer anschließend einen physiologischen Hämatokritwert entwickelten. Der Einsatz einer Bluttransfusion war in keinem der drei Fälle notwendig. Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer hämolytischen Anämie zwischen den Gruppen war zu finden ($p = 0,1$, exakter Fischer-Test). Weiterhin gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien der Operationen sauber und sauber-kontaminiert im Zusammenhang mit dem Auftreten einer hämolytischen Anämie ($p = 0,317$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 16 Postoperative Hämatokritwerte der drei Pferde mit hämolytischer Anämie in %, n.m.: nicht messbar.

	Tag 0	Tag 1 morgens/ abends	Tag 2 morgens/ abends	Tag 3 morgens/ abends	Tag 4 morgens/ abends	Tag 5 morgens/ abends	Tag 10 morgens
Pferd 18	34	22/25	13/13	19/20	20/25	24/27	24
Pferd 57	29	22/20	15/15	14/18	21/26	25/32	31
Pferd 60	41	21/16	14/13	13/14	16/22	22/n.m.	33

4.4.3.6 Laktat

Die Laktatwerte wurden adäquat zu den Hämatokrit- und Totalproteinwerten gemessen.

Mit 12,1 mmol/l präoperativ zeigte ein Tier (konventionell) den höchsten Wert, intraoperativ wurde eine Milz-Nierenband-Verlagerung diagnostiziert. Eine Enterotomie wurde vollzogen, eine Resektion war nicht notwendig.

Der zweithöchste Laktatwert lag bei 6 mmol/l, das Pferd besaß intraoperativ eine massive Sandansammlung im rechten dorsalen Colon. Eine Resektion betroffener Darmabschnitte war nicht notwendig, das Pferd wurde zu der Single-Shot Gruppe randomisiert. Eine Enterotomie wurde durchgeführt.

19,4 % der Pferde besaßen weiterhin präoperativ einen stark erhöhten Laktatwert von über 4 mmol/l. Eines der Pferde benötigte aufgrund eines Lipoma pendulans eine Resektion. Sieben der Patienten wurden einer Enterotomie intraoperativ unterzogen. Die Entwicklung der postoperativen Laktatwerte wird in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17 Laktatwerte Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum) in mmol/l.

	Single-Shot	Anzahl Messungen n	konventionell	Anzahl Messungen n
Tag 0	2,51 \pm 1,43 (0,6 – 6)	30	2,8 \pm 2,12 (0,5 – 12,1)	37
Tag 1 morgens	1,08 \pm 0,72 (0,4 – 3,7)	30	1,2 \pm 0,86 (0,5 – 4,7)	37
Tag 1 abends	0,81 \pm 0,47 (0,4 – 2,9)	30	1,0 \pm 0,76 (0,3 – 3,9)	37
Tag 2 morgens	0,9 \pm 0,44 (0,3 – 2,6)	30	0,94 \pm 0,45 (0,4 – 2,6)	37
Tag 2 abends	0,97 \pm 1,06 (0,4 – 6,4)	30	1,05 \pm 0,78 (0,4 – 4,7)	36
Tag 3 morgens	1,22 \pm 1,62 (0,4 – 9,1)	29	1,01 \pm 0,98 (0,3 – 6,5)	37
Tag 3 abends	0,81 \pm 0,32 (0,2 – 1,5)	26	0,86 \pm 0,48 (0,4 – 3,1)	35
Tag 4 morgens	0,79 \pm 0,28 (0,4 – 1,7)	26	0,8 \pm 0,28 (0,4 – 1,4)	36
Tag 4 abends	0,78 \pm 0,31 (0,3 – 1,8)	25	0,83 \pm 0,38 (0,2 – 2,2)	32

Tag 5 morgens	0,84 ± 0,46 (0,4 – 2,6)	27	0,87 ± 0,33 (0,5 – 2,1)	35
Tag 5 abends	0,85 ± 0,41 (0,3 – 2,4)	25	0,93 ± 0,4 (0,3 – 2)	29
Tag 10	0,82 ± 0,29 (0,3 – 1,5)	25	0,86 ± 0,39 (0,3 – 1,8)	29

Präoperativ war der Durchschnitt der Laktatwerte in beiden Gruppen am höchsten. Postoperativ waren die Werte an Tag zehn deutlich niedriger als am ersten Tag postoperativ, wie aus der Tabelle 17 zu lesen ist. Die beiden höchsten Laktatwerte beliefen sich auf 9,1 mmol/l (Single-Shot Gruppe) und 6,5 mmol/l (konventionelle Gruppe) am dritten Tag postoperativ. Beide Pferde mussten an demselben Tag euthanasiert werden. Die Stute aus der Single-Shot Gruppe zeigte bereits am zweiten Tag postoperativ eine drastische Erhöhung des Laktats mit einem Messwert von 6,4 mmol/l.

Es gab keinen signifikanten Unterschied der gemessenen Laktatwerte zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p = 0,960$, lineares gemischtes Regressionsmodell) und zwischen der Interaktion von Gruppe und Tag ($p = 0,684$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Einen signifikanten Unterschied der Laktatwerte gab es zwischen den einzelnen Tagen und Zeitpunkten der Messung ($p = 0,048$; lineares gemischtes Regressionsmodell). Die Signifikanzen der Laktatwerte werden in Tabelle 8 dargestellt.

4.4.4 Kotproben- und Tupferprobenergebnisse

Tupfer- und Kotproben wurden präoperativ vor Kontakt mit der Klinikeinrichtung und dem Klinikpersonal genommen. Postoperativ erfolgte eine weitere Probenentnahme bei allen Studienteilnehmern am dritten und zehnten Tag.

Die Befunde aller Kotproben- und Tupferprobenergebnisse werden in Tabelle 18 und 19 dargestellt. Ausgewertet wurden alle klinisch relevanten MDR. Darunter zählen *MRSA*, *MDR-Enterobacterales* (*E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*).

Tabelle 18 Ergebnisse Tupferproben der Nase an den einzelnen Beurteilungstagen.

	<i>MRSA</i>	<i>MDR-Enterobacterales (ESBL produzierend)</i>	<i>Acc. baumannii Komplex</i>
Präoperativ	4 Pferde	1 Pferde	2 Pferde
Tag 3 post OP	18 Pferde	13 Pferde	10 Pferde
Tag 10 post OP	19 Pferde	9 Pferde	2 Pferde

Tabelle 19 Ergebnisse Kotproben an den einzelnen Beurteilungstagen.

	<i>MRSA</i>	<i>MDR-Enterobacterales (ESBL produzierend)</i>	<i>Acc. baumannii Komplex</i>
Präoperativ	0 Pferde	6 Pferde	1 Pferd
Tag 3 post OP	0 Pferde	36 Pferde	15 Pferde
Tag 10 post OP	0 Pferde	32 Pferde	3 Pferde

Präoperativ wurden bei zwei Pferden keine Nasentupfer- und Kotproben gewonnen.

Bei 19 Tieren konnte präoperativ kein Kot gewonnen werden, da sie in der Untersuchung keinen Kotabsatz ausführten und rektal während der Eingangsuntersuchung ebenfalls kein Kot gewinnbar war. Ein positiver Befund in der Nase mit *MRSA* zeigten bei Aufnahme 6,2% (0 SS, 4 konv.) der Pferde. 1,5% (0 SS, 1 konv.) wiesen einen positiven *MDR-Enterobacterales* Befund präoperativ auf und 3,1% der Pferde (1 SS, 1 konv.) besaßen einen positiven Befund mit *Acinetobacter baumannii* in ihrem Nasentupfer. Präoperativ gab es keinen signifikanten

Unterschied hinsichtlich des Auftretens von *MRSA* ($p = 0,122$, exakter Fisher-Test), *MDR-Enterobacterales* ($p > 0,99$, exakter Fisher-Test) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p > 0,99$, exakter Fisher-Test) in der Nasentupferprobe zwischen den Gruppen. In den Kotproben, die bei Aufnahme gewonnen werden konnten, wurden 13% (2 SS, 4 konv.) positive Befunde mit *MDR-Enterobacterales* und 2,2% (1 SS, 0 konv.) positive Befunde mit *Acinetobacter baumannii* erhoben.

Auch in der Kotprobe präoperativ konnte beim Auftreten von *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,667$, exakter Fisher-Test) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p = 0,478$, exakter Fisher-Test) kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Kein Pferd besaß einen positiven *MRSA*-Befund in allen Kotproben.

Am dritten Tag postoperativ konnten bei sieben Tieren (1 SS, 6 konv.) keine Kotproben gewonnen werden, da die Pferde keinen Kot absetzten. Bei einem Pferd wurden keine Proben genommen. 27,3% (6 SS, 12 konv.) der gewonnenen Nasentupfer am dritten Tag postoperativ waren positiv auf *MRSA*. Hinsichtlich der *MDR-Enterobacterales* waren es 19,7% (4 SS, 9 konv.) und bei *Acinetobacter baumannii* 15,2% (3 SS, 7 konv.).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied am dritten Tag postoperativ hinsichtlich des Auftretens von *MRSA* ($p = 0,288$, Chi-Quadrat-Test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,286$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii* Komplex ($p = 0,493$, exakter Fisher-Test) in der Nasentupferprobe zwischen den beiden Gruppen. Eine Besiedlung der Kotproben mit *MDR-Enterobacterales* war am dritten Tag postoperativ mit 61% (14 SS, 22 konv.) zu verzeichnen, bei *Acinetobacter baumannii* betraf es 25,4% (6 SS, 9 konv.).

Auch hinsichtlich des Vergleiches der Kotproben am dritten Tag postoperativ wurde in der Besiedlung mit *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,099$, Chi-Quadrat-Test) und der Besiedlung mit *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p = 0,503$, Chi-Quadrat-Test) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Aufgrund von einer Euthanasie vor dem zehnten Tag war bei sechs Pferden (2 SS, 4 konv.) nicht mehr möglich, Proben zu nehmen. Auf Wunsch der Besitzer wurden drei Pferde (1 SS, 2 konv.) vor dem zehnten Tag entlassen. Drei Pferde erhielten eine Relaparotomie (1 SS, 2 konv.), eines der Tiere musste intraoperativ euthanasiert werden.

Am zehnten Tag postoperativ konnte ein *Acinetobacter baumannii*-Komplex sowohl in der Tupfer- (2 Pferde) als auch in der Kotprobe (3 Pferde) nur bei Tieren der konventionellen Gruppe gefunden werden. Ein positiver Befund der Nasentupferprobe mit *MRSA* war bei 33,9% (9 SS, 10 konv.), bei *MDR-Enterobacterales* mit 16,1% (3 SS, 6 konv.) und bei *Acinetobacter baumannii* mit 3,6% (0 SS, 2 konv.) vertreten.

Ein statistischer Unterschied in der Besiedlung der Nasentupferprobe am zehnten Tag postoperativ mit *MRSA* ($p = 0,920$, Chi-Quadrat-Test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,481$,

exakter Fisher-Test) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p = 0,494$, exakter Fisher-Test) konnte zwischen den Gruppen nicht gefunden werden.

Hinsichtlich der gewonnenen Kotproben am zehnten Tag postoperativ belief sich das Ergebnis bei *MDR-Enterobacterales* auf 57,1% (15 SS, 17 konv.) und bei *Acinetobacter baumannii* auf 8,3% (0 SS, 3 konv.). 2 Pferde (konventionelle Gruppe) wiesen resistente *E.coli* auf.

Auch in der Kotprobe am zehnten Tag gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens von *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,938$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p = 0,240$, exakter Fisher-Test).

4.5 Komplikationen

4.5.1 Entzündungsparameter und mikrobiologische Ergebnisse bei Pferden mit postoperativer Colitis

Die Gefahr der Entwicklung einer postoperativen Colitis zeigte sich in der Studie. Fünf der Studienteilnehmer entwickelten postoperativ eine Dickdarmentzündung. Davon befanden sich vier Pferde in der konventionellen Gruppe (11%) und eines der Teilnehmer in der Single-Shot Gruppe (3%). Zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten der Colitis nachweisbar ($p = 0,2$, exakter Fisher-Test, OR 3,52, 95% CI 0,37-33,26).

Tabelle 20 Tupfer- und Kotprobenergebnisse prä- und post OP der fünf Pferde mit Colitis (kein NW: kein Nachweis, Clostr. perf.: Clostridium perfringens, Acc.bm: Acinetobacter baumannii, SS: Single-Shot, 5d: konventionell).

	Gruppe	Enterotomie	Resektion	Nasentupfer T0	Kotprobe T0	Nasentupfer T3	Kotprobe T3	Clostr. perf.
Pferd 11	5d	ja	nein	MRSA, Acc.bm	Kein NW	Kein NW	ESBL, Acc.bm	ja
Pferd 21	SS	ja	nein	Kein NW	Acc. Bm	Kein NW	Acc. bm	nein
Pferd 31	5d	nein	ja	Kein NW	Kein NW	MRSA	ESBL	Nein (andere Cl.)
Pferd 53	5d	ja	nein	Kein NW	Kein NW	Kein NW	ESBL, Acc.bm	nein
Pferd 59	5d	ja	ja	Kein NW	Kein NW	Acc.bm.	Acc. bm.	ja

Wie in Tabelle 20 ersichtlich, besaß keines der Pferde präoperativ oder am dritten Tag postoperativ ein Nachweis von Clostridien in seiner Nasentupfer- oder Kotprobe. Ein Pferd zeigte präoperativ MRSA und Acinetobacter baumannii in der Nasentupferprobe. Ein weiteres Tier besaß einen präoperativen positiven Acinetobacter baumannii Befund in der Kotprobe. An dritten Tag postoperativ zeigten alle fünf Pferde einen positiven Befund mit ESBL oder Acc. baumannii, z.T. mit beiden Bakterien, in ihrer Kotprobe.

Nur bei zwei Pferden konnte *Clostridium perfringens* nachgewiesen werden, nachdem sie ihre Symptomatik entwickelten.

Zeigten die Patienten der Studie Colitisanzeichen, wurde die Gabe von Antibiotika und nicht steroidalen Antiphlogistika abgesetzt und die Colitis mit der Gabe von Probiotika, Dauertropfinfusion und Metronidazol therapiert. Bei zwei der betroffenen Studienteilnehmer wurden *Clostridium perfringens* in den Kotproben gefunden.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Kategorien sauber und sauber-kontaminierten Operationen im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Colitis ($p = 0,142$, Chi-Quadrat-Test).

4.5.2 Entzündungsparameter und mikrobiologische Ergebnisse in Pferden mit Wundinfektionen

Vier von dreißig Pferden aus der Single-Shot Gruppe (13%) und ein Pferd von 37 Pferden (3%) aus der konventionellen Gruppe zeigten in den ersten zehn Tagen postoperativ während ihres Klinikaufenthaltes eine Wundinfektion. Es gab zwischen den beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des Auftretens einer Wundinfektion in den ersten zehn Tagen postoperativ keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2$, exakter Fisher-Test). Die Scorebewertungen der fünf betroffenen Pferde werden in Tabelle 21 gezeigt.

Tabelle 21 Exsudation/ Schwellung/ Nahtdehiszenz an den einzelnen Evaluationstagen der fünf Pferde mit Wundinfektion, SSI: Wundinfektion, po: post OP.

	Gruppe	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Gesamtscore aller Tage	Tag der SSI	Enterotomie	Resektion
Pferd 12	Single-Shot	0/0/0	0/0/0	3/0/0	3	7. Tag po	ja	nein
Pferd 18	Single-Shot	0/0/0	1/0/0	3/0/2	6	8. Tag po	ja	nein
Pferd 27	Single-Shot	0/0/0	0/0/0	3/0/0	3	10.Tag po	nein	nein
Pferd 38	konventionell	1/0/0	1/0/0	3/1/0	6	5.-6. Tag po	ja	ja
Pferd 63	Single-Shot	0/0/0	0/0/0	3/0/1	4	7. Tag po	nein	nein

Betrachtet man den Zusammenhang des Auftretens einer Wundinfektion in den ersten zehn Tagen postoperativ und der chirurgischen Notwendigkeit einer Enterotomie und/oder Resektion in der Laparotomie existierte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,1$, multivariable logistische Regression, global). Die Konzentration der Entzündungswerte der fünf Patienten werden in Tabelle 22 dargestellt:

Tabelle 22 Entzündungswerte der fünf Pferde mit Wundinfektionen.

	Tag	Pferd 12	Pferd 18	Pferd 27	Pferd 38	Pferd 63
SAA in $\mu\text{g/ml}$	0	6,39	317,33	9,66	9,24	14,73
Referenzbereich: 0,3 $\mu\text{g/ml}$ – 2,7 $\mu\text{g/ml}$	1	555,73	714,96	671,05	208,31	477,74
	2	732,98	724,11	721,25	591,41	618,2
	3	665,66	700,84	1026,9	836,17	687,13
	4	582,29	768,57	725,29	640,07	637,16
	5	707,35	746,65	734,06	797,27	606,18
	10	731,88	783,05	121,69	566,72	355,88
F1 in mg/dl	0	217	167,42	203	308	134
Referenzbereich: 110 – 350 mg/dl	1	226	220,07	290	258	148
	2	282	367	153,82	317	245
	3	269	394	169,77	326	240
	4	409	394	187,29	358	246
	5	333	394	182,5	370	299
	10	409	400	347	463	355
Totalprotein in g/dl , morgens/abends	0	6,8	9	6	7,8	6,2
Referenzbereich: 5,4 – 7,2 g/dl	1	6/7,2	7/7,1	7/5,2	5,9/5,4	5,1/6
	2	6,2/7	8,2/7,5	6/5	5,8/5,6	6/6
	3	6/6,4	8/7,5	5,6/6,2	6,1/6	6,2/6,2
	4	6,4/5,8	7,2/7	6/6	6,2/6	6,6/6,8
	5	6,8/6,5	7/7	6,2/6,8	6/7,2	6,9/7,4
	10	7,4	7,2	6	7,2	6,8
WBC $\times 10^9/l$	0	10,87	6,93	13,66	18,97	9,91

Morgens/abends						
Referenzbereich: 6 und 12,0 x 10 ⁹ /l	1	10,58/9,29	2,8/4,49	12,79/7,76	10,16/12	4,76/7,19
	2	6,52/6,56	3,7/3,8	4,92/5,08	11/10,18	6,85/5,11
	3	4,2/4,23	3,36/7,28	5/6,06	7,33/11,96	5,9/4,59
	4	3,69/2,92	7,44/11,2	5,47/6	6,6/6	4,97/4,75
	5	6/7,59	10,43/12,11	7,28/8,63	5,48/10,67	4,75/4,46
	10	8,18	21,26	9,94	14,04	9,72

Pferd 38 (konv.) zeigte bereits am dritten Tag in der ersten Wundkontrolle seröse Exsudation. Die anderen vier Pferde wiesen Bauchwunden ohne besonderen Befund auf.

Geringgradig seröse Exsudation trat am fünften Tag erneut bei Pferd 38 und zusätzlich bei Pferd 18 (Single-Shot) auf. Beide Tiere zeigten keine Wundschwellung oder Nahtdehiszenz. Bei allen fünf Pferden waren die Wundinfektionen erst am letzten Evaluationstag diagnostizierbar. Alle fünf Studienteilnehmer zeigten hochgradige, purulente Exsudation aus der Bauchwunde. Pferd 18 wies zusätzlich eine Nahtdehiszenz auf, bei der weniger als 50% der Hefte nicht mehr in situ waren. Pferd 38 besaß am zehnten Tag zusätzlich eine geringgradige Wundschwellung. Pferd 63 zeigte vereinzelt 1-2 Hefte, die keinen Wundverschluss gewährleisteten.

Alle fünf Pferde wiesen leichte Erhöhungen in den SAA-Werten präoperativ auf. Pferd 18 hob sich dabei mit einem Wert von 317,33 µg/ml deutlich von den anderen vier Tieren ab. Präoperativ befanden sich alle fünf Patienten mit ihrem Fibrinogenwert im Normbereich.

Pferd 12 zeigte präoperativ keine Erhöhung in den anderen Entzündungsparametern. Postoperativ war im Totalprotein nur am zehnten Tag eine ggr. Erhöhung ersichtlich, die anderen Werte des Gesamteiweißes bewegten sich weiterhin im physiologischen Bereich. Die SAA- und Fibrinogenwerte zeigten an allen Tagen postoperativ eine Erhöhung. Die höchsten Werte waren am zehnten Tag zu verzeichnen, an dem das Tier purulente Exsudation an der Bauchwunde aufwies. Die Leukozytenzahl bewegte sich, bis auf eine Leukopenie zwischen Tag drei und vier, im Referenzbereich.

Pferd 28 zeigte postoperativ an keinem Evaluationstag einen erhöhten Fibrinogenwert. Der SAA-Wert war an allen Tagen deutlich erhöht, erreichte an Tag zehn den niedrigsten Wert mit 121,69 µg/ml. Die Leukozyten- und Totalproteinwerte zeigten im weiteren Verlauf ggr. erniedrigte Werte, die sich bis zum zehnten Tag wieder stabilisierten.

Der Verlauf der Blutwerte Leukozyten und Totalprotein von Pferd 64 verlief ähnlich wie bei Pferd 28. Am zehnten Tag wies das Tier eine ggr. Erhöhung des Fibrinogenwertes von 355 mg/dl auf, die restlichen Parameter befanden sich im Normbereich. Die SAA-Werte waren

postoperativ ebenfalls erhöht und sanken zum zehnten Tag auf einen Wert von 355,88 µg/ml ab.

Pferd 38 zeigte ebenfalls postoperativ erhöhte SAA-Werte bis einschließlich dem zehnten Tag. Ab dem vierten Tag war bei dem erwähnten Pferd auch der Fibrinogenwert ggr. erhöht. Totalprotein und Leukozytenzahl wiesen präoperativ eine ggr. Erhöhung auf, bewegten sich jedoch postoperativ im physiologischen Bereich. Am zehnten Tag besaß das Pferd einen leicht erhöhten Leukozytenwert.

Zusätzlich zu einem deutlich erhöhten SAA-Wert präoperativ besaß Pferd 18 auch einen mgr. erhöhten Totalproteinwert mit 9 g/dl. Das Pferd aus der Single-Shot Gruppe besaß am zehnten Tag den höchsten Wert von allen fünf Pferden. Ab dem zweiten Tag postoperativ waren die Fibrinogenwerte und das Totalprotein erhöht. Das Gesamteiweiß stabilisierte sich innerhalb der zehn Tage. Die ersten drei Tage postoperativ litt das Tier außerdem unter einer Leukopenie, die sich im weiteren Verlauf zu einer Leukozytose entwickelte. Den maximalen Wert erreichte das Pferd am zehnten Tag, welcher deutlich höher war als bei den anderen vier Pferden. Pferd 18 entwickelte zusätzlich zu einer eitrigen Wundinfektion an der Bauchwunde eine purulente septische Meningoenzephalitis. Die Stute wurde nach Probenentnahme und Wundkontrolle am zehnten Tag mit Marbofloxacin behandelt und erhielt zwei Tage später zusätzlich Minocyclin.

Bei allen Pferden, die eine Wundinfektion in den ersten zehn Tagen zeigten, wurde eine Tupferprobe der infizierten Bauchwunde genommen.

Den Verlauf der Entzündungswerte SAA und Fibrinogen der fünf Pferde mit Wundinfektionen innerhalb der zehn Tage postoperativ zeigt sich grafisch in den Abbildungen 13 und 14:

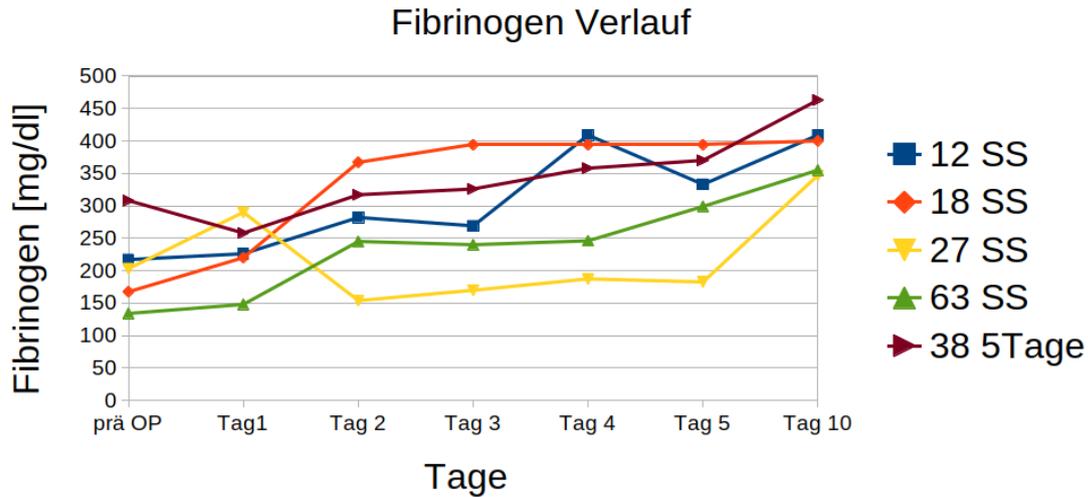


Abbildung 13 Fibrinogenwerte der Pferde mit Wundinfektionen, Nummer des Pferdes symbolisch und farblich dargestellt, SS: Single Shot.

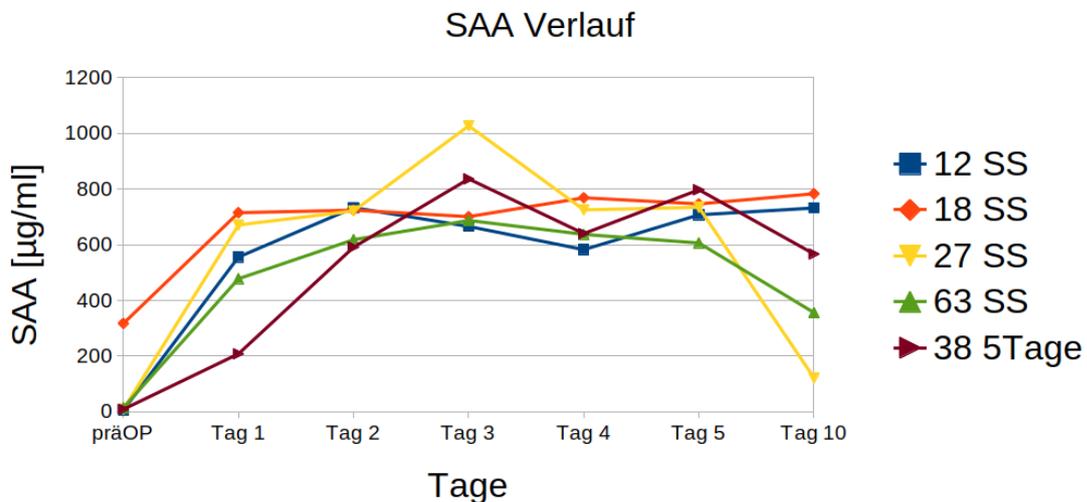


Abbildung 14 SAA-Verlauf der Pferde mit Wundinfektionen, Nummer des Pferdes symbolisch und farblich dargestellt, SS: Single Shot.

Die Befunde der Nasentupfer- und Kotproben, sowie die Ergebnisse der resistenten Erreger in den Tupferproben der Bauchwunden werden in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23 Wundtupferergebnisse der fünf Wundinfektionen, NW: Nachweis, Res.: Resistenzen.

Nr.	Nasentupfer T0	Nasentupfer T3	Nasentupfer T10	Kotprobe T0	Kotprobe T3	Kotprobe T10	Tupfer Bauchwunde
12	Kein NW	Kein NW	Kein NW	Kein NW	Kein NW	ESBL	Hgr. <i>Enterobacter cloacae</i> V.a. ESBL, andere Res.
18	Kein NW	ESBL, <i>Acc.baum</i>	MRSA	Kein Kot	<i>Acc.baum.</i>	ESBL	MRSA, <i>Meth.res.</i> <i>E.coli</i> , <i>Fuscobac.</i> , <i>Bacteriodes fragiles</i>
27	Kein NW	MRSA	MRSA	Kein NW	ESBL	Kein NW	<i>Enterococcus</i> Teilw. Res., <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>
38	Kein NW	MRSA, <i>Acc.baum.</i>	MRSA	Kein Kot	ESBL	ESBL	ESBL MRSA
63	Kein NW	Keine Messung	Kein NW	Kein Kot	Keine Messung	Kein NW	<i>Strep. equi zooepidemicus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>

Alle fünf Pferde besaßen keinen Nachweis von klinisch relevanten, resistenten Bakterien in den Nasentupfern präoperativ (siehe Tabelle 23). Dies betraf auch die Kotproben präoperativ. Bei drei Pferden konnte rektal kein Kot gewonnen werden.

Pferd 18 wies am zehnten Tag dieselben resistenten Bakterien (MRSA) im Nasentupfer als auch in der Bauchwunde auf. In der Kotprobe zeigte das Tier zusätzlich *MDR-Enterobacterales*, die in der Wundinfektion nicht nachgewiesen werden konnten.

Pferd 38 besaß MRSA und *MDR-Enterobacterales* sowohl in der Bauchwunde als auch in der Nasentupfer- und Kotprobe am zehnten Tag postoperativ.

Pferd 12 wies in der Kotprobe *MDR-Enterobacterales* auf, in der Wundinfektion war ebenfalls ein Verdacht auf diese genannten Bakterien ersichtlich.

Pferd 28 zeigte am zehnten Tag einen positiven Befund mit *MRSA* in der Nase und *ESBL* im Kot, der Tupfer der infizierten Bauchwunde beinhaltete teilweise resistente *Enterokokken*.

Betrachtet man den postoperativen Zeitraum von dreißig Tagen, entwickelten vier weitere Pferde eine Wundinfektion. Davon befanden sich drei der betroffenen Pferde in der Single-Shot Gruppe (10%) und ein Pferd in der konventionellen Gruppe (3%). Eines dieser Patienten (Single-Shot Gruppe) besaß einen längeren Klinikaufenthalt und entwickelte am 12. Tag postoperativ eine Wundinfektion. Ein weiteres Pferd der vier ermittelten Patienten (Single-Shot Gruppe) wurde am fünfzehnten Tag postoperativ in der Klinik aufgrund der Entstehung einer Wundinfektion vorstellig. Die anderen beiden Fälle der Wundinfektionsentwicklung wurden telefonisch ermittelt.

Es gab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe hinsichtlich der Entstehung von Wundinfektionen in einem postoperativen Zeitraum von dreißig Tagen ($p = 0,07$, exakter Fisher-Test).

Ein Patient in der Studie entwickelte eine Hernie im Bereich der Schnittlinie der Operationswunde postoperativ. Das Pferd befand sich in der Single-Shot Gruppe, der Tag der Entstehung der Hernie ist unbekannt.

Über telefonische Nachfragen wurden die Entwicklungen der Wundinfektionen dreißig Tage postoperativ ermittelt. Drei Pferde mit Enterotomie zeigten in diesem Zeitraum eine Wundinfektion. Eines der Patienten ohne Enterotomie erlitt eine Wundinfektion in diesen dreißig Tagen. Alle vier Pferde benötigten keine Resektion. Drei Pferde gehörten der Single-Shot Gruppe an, ein Pferd der konventionellen Gruppe.

Patienten, die in der Laparotomie eine Enterotomie benötigten, entwickelten statistisch häufiger eine Infektion des Wundbereichs als Pferde ohne Enterotomie ($p = 0,051$, OR = 15,4, 95% CI 0,99-240, multivariable Regression, global, $p = 0,03$).

Betrachtet man die Entwicklung von Wundinfektionen innerhalb der ersten zehn Tage postoperativ, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen sauber und sauber-kontaminierten Vorgehen intraoperativ ($p = 0,503$, Chi-Quadrat-Test). Dasselbe galt für den Zusammenhang zwischen der Wundinfektionsentwicklung in den ersten dreißig Tagen postoperativ und einem sauber oder sauber-kontaminierten Vorgehen ($p = 0,583$, Chi-Quadrat-Test).

Bei einer Studienpower von 60% und einem gesetzten Limit von fünfzehn Prozent, entstand eine Differenz von 7,7 Prozent zwischen den zu vergleichenden Gruppen in der Beurteilung von postoperativ auftretenden Komplikationen. Es existiert somit keine Unterlegenheit der

Single-Shot Gruppe gegenüber der konventionellen Gruppe hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Komplikationen postoperativ.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Vorteile des Studienaufbaus

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte Studie mit dem Ziel, den Einfluss von einer einmaligen Gabe von Penicillin und Gentamicin intraoperativ (Single-Shot) im Hinblick auf die Entwicklung von postoperativen Wundheilungsstörungen und Komplikationen zu untersuchen.

Alle Studienteilnehmer erhielten dieselbe postoperative medikamentöse Versorgung und eine analoge Dosierung der Antibiotika zum identischen Zeitpunkt. Ebenso wurde das Verbandsmanagement bei jedem Studienteilnehmer mit derselben Technik appliziert. Vor der Studie erfolgte die Festlegung einer einheitlichen OP-Methode und eines identischen Wundverschlusses. Wie in der Literatur empfohlen (Trostle et al. 1994; Magee und Galuppo, 1999) wurde auch in der vorliegenden Studie eine fortlaufende Naht zum Wundverschluss verwendet. Ein Verschluss der Haut kann auch mittels Hautklammern erfolgen (Becker et al. 2017). Eine weitere Studie zeigte allerdings ein 3,85-fach höheres Risiko für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen bei der Verwendung von Hautklammern gegenüber dem Wundverschluss mittels einer fortlaufenden Naht (Torfs et al. 2010), weshalb sich in der vorliegenden Studie für eine fortlaufende Naht entschieden wurde.

Aufgrund dieser einheitlichen intraoperativen Bedingungen wurde eine gute Vergleichbarkeit der Wundheilung zwischen den beiden zu vergleichenden Antibiotikagruppen erreicht.

Das einheitliche Studiendesign ermöglichte weiterhin einen guten Vergleich der Entwicklung der Entzündungswerte im Blut der Studienteilnehmer. In den meisten Fällen evaluierte die Autorin die Wundheilung der Studienteilnehmer persönlich. In vereinzelt Fällen fand die Evaluation der Bauchwunde durch eine zweite geschulte Tierärztin statt, die mit dem Scoring der Wunden vertraut war. Jede Bauchwunde wurde zusätzlich an jedem Evaluationstag fotografiert, sodass eine gemeinsame Entscheidung mit der Autorin für den Score der Wunde festgelegt wurde. Dieses Vorgehen ermöglichte eine genaue und gute vergleichbare Bewertung der Wundheilung der Patienten.

Die Wundbeurteilung erfolgte mit einem zuvor festgelegten Scoring-System. Das System wurde bis auf kleine Abänderungen aus einer Studie, die perioperatives Antibiotikamanagement bei orthopädischen Eingriffen verglich (Stöckle et al. 2019), übernommen, um eine gute Vergleichbarkeit beider Studien aufgrund des ähnlichen Studiendesigns zu erreichen.

5.1.2 Grenzen der prospektiven Studie

Die Studienpower der Studie betrug 60%, was für eine erste Studie in diesem Bereich akzeptabel ist. Für eine Studienpower von 80% müssten 50 Studienteilnehmer pro Gruppe eingeschlossen werden. Dies würde eine Verlängerung der Studiendauer um drei oder mehr Jahre bedeuten. Die Durchführung der Studie als multizentrische Studie kam aufgrund der schwierigen Koordination und Sicherstellung der Homogenität (OP-Methode etc.) für die Autorin nicht in Frage. Weiterhin würde eine längere Studienzeit zu Wechseln in den Chirurgen und ggf. zu Änderungen im Ablauf unter den zuständigen Ärzten führen, was zu einer verminderten Vergleichbarkeit führen würde.

Daher sollten die Ergebnisse kritisch und mit Hinblick auf die Zahlen der Studienteilnehmer betrachtet werden.

Aufgrund der bereits langen Studienzeit und der schlechten Planbarkeit der Notfalloperationen bestand keine Möglichkeit, denselben Chirurgen für alle Operationen in der Studie einzusetzen. Als Risikofaktor für chirurgische Wundinfektionen wird in der Literatur der Chirurg als ein Faktor genannt (Bonath 2004, Hauschild et al. 2004). Auch in der Pferdemedizin zeigte sich bereits, dass der Chirurg der unmittelbare Grund für die bakterielle Kontamination chirurgisch gesetzter Wunden ist (Santschi 2006). Eine weitere Studie zeigte, dass Chirurgen im ersten und zweiten Jahr ihrer chirurgischen Laufbahn ein höheres Risiko für die Entwicklung von postoperativen Wundinfektionen darstellen (Torfs et al. 2010). Alle Chirurgen, die die Operationen im Rahmen dieser Studie durchgeführt haben, besaßen eine mehrjährige Berufserfahrung im Bereich der Kolikchirurgie.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Entstehung von Wundinfektionen zwischen den zu vergleichenden Gruppen zu erreichen, empfiehlt sich in weiteren Studien die Operationen durch denselben Chirurgen durchführen zu lassen, um den Einflussfaktor des Chirurgen auf die Ausbildung einer Wundinfektion auszuschließen.

Obwohl die Studienpower höher ausfallen könnte, war es mit dieser Studie möglich festzustellen, dass es keine Unterlegenheit zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe gab. Möglich ist jedoch, dass aufgrund der Größe der Studienteilnehmer kleine Vorteile der konventionellen Gruppe nicht ersichtlich wurden.

In Studien wurden in der equinen Kolikchirurgie Infektionsraten der Bauchwunde zwischen dem vierten und vierzehnten Tag postoperativ am häufigsten beschrieben (Galuppo et al. 1999, Smith et al. 2007, Klohn 2009, Fürst et al. 2012).

In einer weiteren Studie, in der zwei verschiedene Antibiotikastrategien bei Kolikoperationen untersucht wurden, gab es nur eine mittlere Hospitalisierungsrate von sieben Tagen (Durward-Akhurst et al. 2013).

Der postoperative Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurde in der vorliegenden Studie so gewählt, dass die Tage, an denen am häufigsten eine postoperative Wundinfektion entsteht, mit der klinischen Studie abgedeckt wurden. Ebenfalls wurde damit auf die Patientenbesitzer Rücksicht genommen.

Telefonisch wurden die Besitzer 30 Tage postoperativ befragt, ob das Pferd eine Wundheilungsstörung entwickelt hat. Wurde das Pferd mit dieser Diagnose nicht in der Klinik vorstellig, ist die Wundbeurteilung nach dreißig Tagen eine rein subjektive Auswertung des Besitzers und es erfolgte keine Wundbeurteilung nach dem Score-System der Studie.

Ein limitierender Faktor war der Besitzerwunsch, sein Pferd aus privaten oder Kostengründen verfrüht nach Hause zu entlassen. Aufgrund dieses Faktors fehlten bei drei Studienteilnehmern (1 Single-Shot, 2 konventionell) die Wundevaluation am zehnten Tag.

Ein zusätzlich limitierender Faktor in der Studie war die Letalitätsrate postoperativ bei Kolik-Operationen, die verhinderte, dass 6 Patienten der 67 Teilnehmer bis zum zehnten Tag evaluiert werden konnten. Eine retrospektive Studie des Ontario Veterinary College dokumentierte 341 chirurgische Eingriffe im Rahmen einer Kolik, um Mortalitätsraten und damit assoziierende Faktoren auszuwerten. 52 Pferde wurden bereits intraoperativ euthanasiert, die Studie zeigte eine Überlebensrate von 64,7% (Pascoe et al. 1983). Die Überlebensrate in der vorliegenden Studie innerhalb der ersten zehn Tage postoperativ lag mit 91% über dieser Zahl. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass die Überlebensrate abhängig von der Lokalisation des Auslösers im Darmbereich ist. Pferde mit Problemen im Dünndarm oder Caecum besaßen niedrigere Überlebensraten als Pferde mit Problemen im Dickdarmbereich (Mair und Smith 2010). Bei den sechs Euthanasien in der vorliegenden Studie zeigten drei Pferde intraoperativ Probleme im Dünndarm, ein Pferd eine Dickdarmproblematik und zwei Pferde Befunde im Dün- und Dickdarmbereich.

Für eine weniger subjektive Beurteilung der Bauchwunde wäre eine Verblindung der Studie zu empfehlen, um eine Beeinflussung der Wundbeurteilung durch den Autor zu vermeiden. Dies war aufgrund der praktischen Tätigkeit des Autors als Tierarzt in der Zeit der Studie nicht möglich durchzuführen, da die Medikation der Pferde für den Autor offen zugänglich war und diese zu den Aufgaben des Autors in der Dienstzeit gehörte.

Um eine noch bessere, unabhängige Beurteilung der Bauchwunden zu erreichen, wäre die Evaluation durch eine andere unabhängige Person ratsam, was über den langen Zeitraum der Probensammlung nicht möglich war. Dank der streng genauen, vor der Studie festgelegten, quantitativen Scores für die Wundbeurteilungen wurde das Risiko einer subjektiven Beurteilung der Bauchwunden jedoch so weit wie möglich reduziert.

Zusätzlich zu den Wundevaluationen der Studienteilnehmer wurden Entzündungswerte aus den gewonnenen Blutproben zur Beurteilung der postoperativen Komplikationen verwendet. Bei dieser Beurteilung konnte keine Subjektivität auftreten.

Eine weitere Möglichkeit einer genaueren Beurteilung wäre die Verwendung eines Placebos anstatt eines Antibiotikums für die Single-Shot Gruppe postoperativ, welches ebenfalls durch die Angestellentätigkeit des Autors an der Klinik nicht möglich gewesen wäre. Weiterhin wäre die täglich notwendige intravenöse Injektion für die Tiere in der Placebogruppe und dass damit erhöhte Risiko von Venenentzündungen durch unnötige Injektionen zu diskutieren.

5.1.3 Methoden der prospektiven Studie

In der Studie wurden alle Pferde miteinbezogen, die als Notfall mit Koliksymptomatik an der FU Berlin, Klinik für Pferde notfallmäßig chirurgisch versorgt werden mussten. Im Studienzeitraum konnten 99 Pferde rekrutiert werden. Von diesen Pferden wurden 32 Pferde aus der Studie ausgeschlossen. Grund für einen Ausschluss war die Umstellung des Pferdes von der Single-Shot Gruppe auf die konventionelle Gruppe, sodass keine Vergleichbarkeit mehr möglich war. Pferde, die eine Relaparotomie benötigten, wurden bis zu dem Zeitpunkt der Relaparotomie ausgewertet. Eine Wund- und Blutbeurteilung im Anschluss an die zweite chirurgische Intervention war nicht mehr möglich, da keine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen vorhanden war, denn bei einer Relaparotomie wurde derselbe Zugang durch die Linea alba erneut verwendet, wodurch ein größeres Trauma für die Wundnaht entstand. Das Risiko der Entwicklung einer Wundinfektion an der Bauchnaht ist ein wichtiger Nachteil einer Relaparotomie (Phillips und Walmsley 1993, Freeman et al. 2000, Freeman 2018). In einer Studie zu Komplikationsraten bei Pferden nach einer Relaparotomie wiesen 57,1% der Tiere Komplikationen an der Bauchnaht auf (Mair und Smith 2005). Auch eine weitere Studie von Kobluk et al. zeigte, dass Pferde, die eine Relaparotomie erhielten, höhere Wundinfektionsraten mit 87,5% besaßen (Kobluk et al. 1989).

Ein weiterer Grund für einen Ausschluss aus der Studie war die postoperative Euthanasie von Pferden aufgrund von hochgradiger Koliksymptomatik bis zum dritten postoperativen Tag, da das Tier an keinem Tag eine Wundbeurteilung in der Studie erhielt und keine Vergleichbarkeit zu den anderen Studienteilnehmern existierte. Alle Pferde, die nicht in die Studie miteinbezogen worden sind, wurden dennoch nach dem festgelegten Studienplan behandelt und untersucht. Es wurden keine Außergewöhnlichkeiten in den Wundbeurteilungen und Blutproben dokumentiert.

Für die antibiotische Prophylaxe wurde eine Kombinationsmedikation aus Penicillin-G-Natrium in der Dosierung 22.000 IU/kg und Gentamicin mit 6,6 mg/kg verwendet.

Beide Antibiotika werden gewöhnlich in der antibiotischen Prophylaxe in der equinen Chirurgie genutzt (Southwood 2014, Teschner et al. 2015), weshalb sie auch in dieser Studie Verwendung finden.

Da eine Antibiotikagabe dreißig Minuten vor dem Beginn des chirurgischen Eingriffs empfohlen wurde, um einen wirksamen Wirkstoffspiegel im Gewebe zu erreichen (Hauschild et al. 2004), wurde die Anfangsdosis einheitlich während der Reinigung und Desinfektion des OP-Bereichs verabreicht, sodass die Antibiose eine halbe Stunde vor Schnitt appliziert werden konnte. Anschließend wurde das Penicillin-G-Natrium nach der doppelten Halbwertszeit des Penicillins-G-Natriums (80 Minuten) intraoperativ erneut verabreicht, um einen gleichmäßig hohen Wirkstoffspiegel zur exakten bakteriostatischen und bakteriziden Hemmwirkung (Trolldenier 2004) zu erreichen. Diese wird mit den Eliminationshalbwertszeiten des Antibiotikums berechnet (Trolldenier 2004). Als Single-Shot Gruppe erfolgte anschließend keine weitere Gabe, die konventionelle Gruppe erhielt eine Antibiotikagabe von 120 Stunden, das gängig angewandte Antibiotikaregime.

Eine weitere Studie, die ein 72 Stunden Antibiotikaregime mit dem gängigen 120 Stunden Antibiotikaregime verglich, konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Komplikationsentwicklung im Wundbereich zwischen den beiden Gruppen feststellen (Durward-Akhurst et al. 2013). Da die Richtlinien für eine antimikrobielle Therapie eine möglichst kurze Therapiedauer empfehlen (Morley et al. 2005) und ein Einsatz von Antibiotika über einen Zeitraum von über 24 Stunden einen Selektionsvorteil von resistenten Pathogenen erreicht (Kroker 2010), wurde in der vorliegenden Studie entschieden, die konventionelle Antibiotikastrategie mit einem Single-Shot Einsatz zu vergleichen.

Alle Studienteilnehmer wurden in der FU Berlin, Klinik für Pferde operiert, sodass von der Einrichtung, dem Personal und dem Infektionsdruck an der Klinik keine Veränderungen zwischen den Studienteilnehmern entstanden sind, da gelistete Risikofaktoren für Wundinfektionen kontaminierte Raumeinrichtungen und Antisepsis von verwendeten Instrumenten und OP-Kleidung darstellen (Wacha et al. 2010, Bratzler et al. 2013).

Im Anschluss an die chirurgische Intervention erfolgte eine Wundabdeckung mittels eines Bauchverbands, während das Pferd aus der Anästhesie erwachte, da in Studien gezeigt wurde, dass abdominale Verbände postoperativ zu einer signifikanteren Erniedrigung von Wundinfektionen (surgical site infections = SSI) führten (Smith et al. 2007, Tnibar et al. 2013). In weiteren Studien, die die Entwicklung von postoperativen Wundinfektionen untersuchten, kam ebenfalls der Bauchverband zum Schutz der Wunde zum Einsatz (Torfs et al. 2010, Durward-Akhurst et al. 2013).

Bis auf die SAA-Werte wurden alle Blutproben in der Klinik für Pferde gemessen. Fibrinogen wurde mithilfe eines Koagulometers ermittelt. Aufgrund von Ausfällen des Geräts während der langen Studienzeit wurden die Blutproben zur Fibrinogenmessung teilweise zu Laboklin

gesendet. Eine bessere Vergleichbarkeit wäre diesbezüglich, wenn ausschließlich alle Messungen mit demselben Gerät erhoben worden wären. Fehlende präoperative Blutwerte resultierten durch schlechte Gesamtzustände der Pferde aufgrund von hochgradiger Koliksymptomatik, oder die Abwesenheit des Autors.

Postoperativ fehlende Messungen von Blutwerten entstanden durch frühzeitige Euthanasien, vorzeitige Entlassungen der Pferde oder durch Abwesenheit des Autors entstandene Fehlkommunikationen mit den behandelnden Tierärzten.

Fehlende Messungen in den Nasentupferproben präoperativ entstanden durch hochgradige Koliksymptomatik und schlechte Gesamtzustände der Pferde, die eine sofortige medizinische Behandlung bedurften.

Weiterhin wurde bei 19 Pferden präoperativ keine Kotprobe zur Messung gewonnen, da die Pferde keinen Kotabsatz auf dem Transporter oder während der Untersuchung zeigten und auch während der rektalen Untersuchung kein Kot gewonnen werden konnte. Vor allem bei dem Vorliegen eines Ileus im Patienten kann in der Ampulla recti schon nach wenigen Stunden kein Kot mehr vorhanden sein (Becker et al. 2017). Wenig bis keinen Kotabsatz zeigen weiterhin Pferde mit Meteorismus des Colons, Obstipationen und starken Verlagerungen und Strangulationen des Darms (Becker et al. 2017). Da die meisten Kolikdiagnosen, die zu einer therapeutischen Laparotomie führen, Verdrehungen, Verlagerungen oder hochgradige Obstipationen des Darms oder Ileusdiagnosen sind, war das fehlende Vorhandensein von Kotabsatz oder Kot in der Ampulla recti nicht zu vermeiden, da alle Studienteilnehmer eine Laparotomie zur Aufnahme in die Studie benötigten.

Zur Analgesie und Entzündungshemmung wurde bei allen Pferden Flunixin-Meglumin in der Dosierung 1,1 mg/kg verwendet, sodass postoperativ eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich der Bauchwunden zwischen den Gruppen entstehen konnte.

Flunixin wird als COX-Hemmer als typisches NSAID bei Pferden mit Kolik regulär eingesetzt. Allerdings hat sich gezeigt, dass Meloxicam und Firocoxib die Darm-Blut-Schranke nach Reperfusionsschäden besser passieren können als Flunixin (Driessen et al. 2017). Eine weitere Studie zeigte jedoch, dass sich Flunixin als deutlich besseres Analgetikum im Vergleich zu Meloxicam bei kolikoperierten Pferden eignet. Pferde, die mit Meloxicam behandelt wurden, zeigten weiterhin deutlich höhere Leukozytenwerte (Naylor et al. 2013).

Weitere groß angelegte Studien für die ideale Versorgung des Pferdes hinsichtlich Analgesie und Antiphlogistika nach Kolikoperationen wären ratsam.

5.2 Charakteristika der Laparotomien

55,2% der 67 ausgewerteten Pferde zeigten intraoperativ Befunde im Dickdarmbereich. Der Bereich des Dünndarms war bei 31,3% der Tiere betroffen. 11,9% der Studienteilnehmer

besaßen sowohl im Dickdarm als auch im Dünndarm Befunde in der Laparotomie. Einem Pferd wurde intraoperativ eine Hernia diaphragmatica diagnostiziert.

Weitere Studien diskutierten bereits den Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und dem betroffenen Darmabschnitt. Eine Studie von Ingle-Fehr (Ingle-Fehr et al. 1997) beschrieb eine negativere Auswirkung von Dickdarmverlagerungen hinsichtlich der Entwicklung von Wundinfektionen, was jedoch in einer anderen Studie widerlegt wurde (Kobluk et al. 1989). Als weitere Risikofaktoren für chirurgische Wundinfektionen werden Probleme im Bereich des Dünndarms und die Notwendigkeit von Anastomosensbildung intraoperativ diskutiert (Coomer et al. 2007).

In der Chirurgie erfolgt eine Klassifizierung der Kontamination von chirurgischen Eingriffen in aseptisch (sauber), bedingt aseptisch (sauber-kontaminiert), kontaminiert und septisch (Hauschild et al. 2004). Die Beurteilung der chirurgischen Intervention in der Studie wurde nach der Klassifikation von Cruse and Foord eingeteilt und bewertet (Cruse und Foord 1980). Es erfolgte eine Einteilung der Laparotomien in sauber, sauber-kontaminiert und kontaminiert. Keine der Operationen fiel in die Kategorie der kontaminierten Chirurgie. Wäre ein Studienteilnehmer in die kontaminierte Kategorie gefallen, hätte entschieden werden müssen, ob das Tier eine perioperative konventionelle Antibiotikatherapie benötigte und ggf. ein Ausschluss aus der Studie nötig wäre. In der Humanmedizin ist bewiesen, dass selbst in kontaminierten, chirurgischen Eingriffen eine verlängerte Nutzung von prophylaktischen Antibiotika nicht vor der Entstehung von Wundinfektionen schützt (Bratzler und Houck 2005, Durward-Akhurst et al. 2013). Eine weitere Studie, in der kontaminierte Laparotomien unter Einsatz eines Single-Shot Antibiotikaregime hinsichtlich der Entwicklung von postoperativen Komplikationen untersucht werden würden, wäre anzuraten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert zwischen den Gruppen ($p = 0,19$, ANOVA), was eine gute Vergleichbarkeit der Operationen zwischen den Gruppen zulässt, da keine der beiden Gruppen signifikant häufiger Operationen einer Kategorie beinhaltet. In der vorliegenden Studie gab es keinen signifikanten Unterschied in der Entstehung von Wundinfektionen zwischen den sauberen und sauber-kontaminierten Operationen ($p = 0,503$, Chi-Quadrat-Test) in den ersten zehn Tagen postoperativ und nach dreißig Tagen postoperativ ($p = 0,583$, Chi-Quadrat-Test).

Übereinstimmen mit der vorliegenden Studie konnten vergangene Studien zeigen, dass sauber-kontaminierte Operationen kein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Wundinfektionen bedeuten (Kobluk et al. 1989, Gibson et al. 1989, Phillips und Walmsley 1993, Ingle-Fehr et al. 1997, Coomer et al. 2007, Packer et al. 2011). Es ist anzuraten, diese statistische Aussage mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern zu überprüfen.

Zwischen den beiden zu evaluierenden Gruppen existierte kein signifikanter Unterschied für die Notwendigkeit einer Enterotomie ($p = 0,8$, Chi-Quadrat-Test). Resektionen wurden signifikant häufiger in der Gruppe der konventionellen Antibiotikaphylaxe notwendig ($p = 0,005$, OR 12,269, Chi-Quadrat-Test). Da die Randomisierung des Patienten unabhängig vom Chirurgen erfolgte, handelte es sich um einen Zufallsbefund. Dennoch sollte dieser statistische Befund mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern überprüft werden.

Die durchschnittliche Anästhesiedauer der Laparotomie betrug $2,64\text{h} \pm 0,89$ (1,0-5,3). Bei zwei Pferden wurde die Anästhesiedauer nicht dokumentiert. Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe hinsichtlich der Länge der Anästhesiedauer ($2,9 \pm 2,3$ Stunden gegenüber $2,9 \pm 2,3$ Stunden, $p = 0,6$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Als chirurgische Risikofaktoren werden unter anderem die Länge der OP genannt (Wacha et al. 2010, Bratzler et al. 2013). Bewiesen wurde in der Humanmedizin, dass sich die Infektionsrate in der Operation stündlich verdoppelt (Hauschild et al. 2004). In einer Studie, in der Risikofaktoren zur Entwicklung von Wundinfektionen nach Kolikoperationen bei Pferden untersucht wurden, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anästhesiedauer und der Entstehung von Wundinfektionen gezeigt werden (Torfs et al. 2010).

In der vorliegenden Studie besaß nur ein Pferd mit einer Wundheilungsstörung eine erhöhte Anästhesiedauer, es konnte ebenfalls keine signifikant höhere Anästhesiedauer bei Pferden mit einer Wundinfektion in den ersten zehn Tagen postoperativ gegenüber den anderen Studienteilnehmern ermittelt werden ($p = 0,218$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Somit zeigte die Anästhesiedauer in dieser Studie keine große Beeinflussung der Entwicklung einer Wundheilungsstörung. Auch hier wäre anzuraten, die Befunde als kritisch zu betrachten und mit größeren Fallzahlen erneut zu beleuchten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Ergebnisse der Tupfer- und Kotproben

In vergangenen Studien wurde gezeigt, dass Pferde, die in Kliniken vorstellig wurden, mit einer Rate von 3,5% *MRSA* in der Nase und mit 10,7% *ESBL*-produzierenden *Enterobacteriaceae* besiedelt waren (Walther et al. 2018, Walther et al. 2018).

In der vorliegenden Studie wurde eine Besiedlung von 6,2 % mit *MRSA* in den gewonnenen Nasentupferproben präoperativ (4 von 65) nachgewiesen, was etwas höher war als in der durchgeführten Studie von 2018 (Walther et al. 2018). Die erhobenen Ergebnisse decken sich mit einer weiteren Studie in der Literatur, die zeigte, dass die Kolonisierungsrate bei Pferden

mit *MRSA* bei 2,3% lag (Weese et al. 2006). Auch hier ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie die Besiedlungsrate mit *MRSA* etwas höher lag.

Eine präoperative Besiedlung der Kotproben mit *ESBL*-produzierenden *Enterobacteriaceae* war in der durchgeführten Studie mit 13% etwas höher als in der Studie von Walther et al. (Walther et al. 2018).

Am dritten Tag postoperativ zeigten 62,1 % aller Studienteilnehmer (41 von 66 Proben) eine Besiedlung mit resistenten Bakterien in der Nase (präoperativ 10,8% aller Proben), was einen deutlichen Anstieg zum präoperativen Ergebnis aufwies. Die Entstehung von nosokomialen Infektionen findet in der Regel 48 Stunden nach Unterbringung in einer Klinik statt, bei Pferden sind es vor allem *Clostridium spp.*, *MRSA*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* und *Klebsiella* (Koterba et al. 1986, Båverud, 2002, Feary und Hassel 2006, Ahern und Richardson 2012). Auch in dieser Studie zeigte sich eine deutlich stärkere Besiedlung der Pferde mit resistenten Keimen nach 48 Stunden, kein Pferd wies jedoch zu diesem Zeitpunkt die Entwicklung einer Infektion auf. Kein Studienteilnehmer besaß am ersten Beurteilungstag der Bauchwunde (3. Tag postoperativ) eine Wundinfektion. Hinsichtlich der Kotproben war eine starke Erhöhung an positiven Befunden mit *MDR-Enterobacterales* und *Acinetobacter baumannii* mit 86,4% zu verzeichnen (präoperativ 15,2%).

Am zehnten Tag belief sich ein positives Ergebnis der Nasentupferproben mit resistenten Bakterien (*MRSA*, *MDR-Enterobacterales* oder *Acinetobacter baumannii*) auf 53,4% (30 von 56 Proben). Somit zeigte sich eine deutlich höhere Besiedlung der Nasen der Pferde an den Beurteilungstagen während des Klinikaufenthaltes als präoperativ.

Die Ergebnisse des zehnten Tages sind kritisch zu betrachten, da aufgrund vorzeitiger Entlassungen, Euthanasie oder Relaparotomien weniger Messungen als an den anderen Beurteilungstagen vorhanden waren.

In einem *MRSA*-Screening-Programm am Ontario Veterinary College von 2002 bis 2003 wurden 2283 Pferde mit nasalen Tupfern zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Klinik, eine Woche nach Hospitalisation und zum Zeitpunkt der Entlassung auf *MRSA* untersucht. Anders als in der vorliegenden Studie zeigten bei Aufnahme der Pferde bereits 50,8% einen positiven Befund, während es eine Woche nach Klinikaufenthalt nur noch 44,2% waren (Weese et al. 2006). In der vorliegenden Studie gab es stattdessen einen Anstieg der Besiedlungsrate mit *MRSA* während des Klinikaufenthaltes (präoperativ 6,2%, 3. Tag postoperativ 27,3% und 10. Tag postoperativ bei 33,9%), allerdings lagen die prozentualen Raten unter denen, die am Ontario Veterinary College gemessen wurden. Die Pferdezahlen in der vorliegenden Studie waren jedoch mit 67 Pferden deutlich weniger.

Eine weitere Studie der Universität Gent wies eine Kolonisierungsrate mit *MRSA* bei hospitalisierten Pferden von 40% auf. Hierbei wurden Nasenbereich und Hautbereiche getestet, wobei das häufigste Auftreten im Nasenbereich vorlag (Van den Eede et al. 2012).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen in dieser Studie, wobei die prozentualen Raten in der vorliegenden Studie geringer waren. Die Studie von Van den Eede et al. untersuchte jedoch nur dreißig Pferde, während in der vorliegenden Studie höhere Studienteilnehmerzahlen genutzt wurden.

Dominierend wurden in den Nasentupfern *MRSA* und *MDR-Enterobacterales* (*E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*) nachgewiesen, was zeigt, dass vorrangig pyogene Bakterien wie *Staphylokokken*, *Enterokokken*, *E.coli* und *Klebsiellen* ein häufiges Vorkommen als resistente Vertreter zeigen (Dietz 2004).

Auch hinsichtlich der Kotproben war eine starke Erhöhung an positiven Befunden mit *MDR-Enterobacterales* und *Acinetobacter baumannii* am dritten Tag postoperativ mit 86,4% zu verzeichnen (präoperativ 15,2%). Eine leichte Senkung war zum zehnten Tag mit 62,5% ersichtlich. Betrachtet man ausschließlich einen positiven Kotbefund mit *MDR-Enterobacterales* betrifft es präoperativ 13%, am dritten Tag postoperativ 61% und am zehnten Tag postoperativ 57,1%.

In Studien wurde bereits nachgewiesen, dass der Einsatz von systemischen Antibiotika einen Einfluss auf die mikrobielle Darmflora des Pferdes hat (Costa et al. 2015).

In der Studie einer Pferdeklinik wurden von 103 Pferden Kotproben während des Klinikaufenthalts auf resistente *E.coli* untersucht. Auch hier zeigte sich, dass es ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Resistenzen in den Kotproben ab dem zweiten Tag Klinikaufenthalt gab. Resistenzen in den Kotproben waren einheitlich niedriger am Tag der Aufnahme des Pferdes, sie wiesen einen ansteigenden Peak am vierten Tag des Klinikaufenthaltes auf (Maddox et al. 2011).

Auch in der vorliegenden Studie nahm die postoperative Besiedlung mit resistenten Bakterien im Kot zu, wobei die höchste Anzahl am dritten Tag postoperativ vorlag, der vierte Tag wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch an keinem der untersuchten Tage signifikante Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Antibiotikagruppen nachgewiesen werden.

Präoperativ wies nur ein Pferd eine Besiedlung mit *Acinetobacter baumannii* (2,17%) im Kot auf. In einer Studie von 2018 wurden ebenfalls in einer Pferdeklinik eine Anzahl von 341 Pferden in ihren Kotproben untersucht und 0,9% der Pferde wiesen bei Aufnahme einen Befund mit *Acinetobacter baumannii* auf (Walther et al. 2018). Der Befund war etwas niedriger als in der vorliegenden Studie. Es wurden in der Studie von 2018 jedoch deutlich mehr Pferde untersucht als in der aktuellen Studie. Die Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung der Anzahl fehlender Werte aufgrund von fehlendem Kotabsatz, Euthanasien, frühzeitigen Entlassungen oder Relaparotomien an den einzelnen Tagen gesehen werden.

Auffälligkeiten zeigten sich hinsichtlich der Besiedlung des Kots postoperativ mit *Acinetobacter baumannii* am zehnten Tag. Ausschließlich Pferde aus der konventionellen Gruppe wiesen diese Besiedlung im Kot auf (3 Pferde). Dasselbe galt für multiresistente *E.coli* (2 Pferde), was vermuten lässt, dass der Einsatz von Antibiotika die Resistenzentwicklung im Darmbereich fördert (Teschner et al. 2015). In der Studie von Maddox et al. von 2011 zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko des Auftretens von Resistenzen im Kot unter Einsatz von Beta-Laktamen, Cephalosporinen, Aminoglykosiden, Tetracyklinen und Trimethoprim. In einer weiteren Untersuchung von 2010 wiesen Pferde, die mit Penicillin parenteral behandelt wurden, nach fünf Tagen Therapie ein vermehrtes Auftreten von multiresistenten *E.coli* in ihren Kotproben auf (Grønvold et al. 2010), was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. Es gab jedoch kein statistischer Unterschied zwischen dem Auftreten von *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,938$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii*-Komplex ($p = 0,240$, exakter Fisher-Test) in der Kotprobe am zehnten Tag zwischen den beiden Antibiotikagruppen. Empfehlenswert wäre, dies mit höheren Fallzahlen erneut zu untersuchen. An allen Untersuchungstagen von Nasentupfer- und Kotproben konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Antibiotikagruppen evaluiert werden. Empfehlenswert wären auch hier weitere Studien mit höheren Fallzahlen. Alle gewonnenen Proben zeigten einen deutlichen Anstieg an resistenten Bakterien in Nase und Kot postoperativ zum präoperativen Vergleich, was die Relevanz eines guten chirurgischen und klinischen Hygienemanagements, was in der Literatur empfohlen wird, unterstreicht (Bergström et al. 2012, Walther et al. 2014).

5.3.2 Ergebnisse der Blutwerte

5.3.2.1 Serumamyloid A

Hinsichtlich der Unterschiede der SAA-Werte zwischen den Gruppen ($p = 0,799$, lineares gemischtes Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppen und Tagen ($p = 0,763$, lineares gemischtes Regressionsmodell) existierte in der Studie kein signifikanter Unterschied. Ein signifikanter Unterschied war zwischen den einzelnen Tagen zu ermitteln ($p < 0,001$, lineares gemischtes Regressionsmodell).

Die Mittelwerte der SAA-Werte aller Studienteilnehmer in beiden Gruppen besaßen postoperativ einen deutlichen Anstieg über den physiologischen Referenzbereich. In beiden Gruppen betraf dies einen Wert zwischen 600-800 $\mu\text{g/ml}$, was einen deutlichen Anstieg von 100 bis 1000fach aufgrund des Einflusses eines inflammatorischen Reizes zeigt (Jacobsen und Andersen 2007). Fünf Pferde besaßen bereits präoperativ stark erhöhte SAA-Werte (zw. 300-750 $\mu\text{g/ml}$), es waren jedoch keine klinischen Befunde in der Eingangsuntersuchung oder

vorberichtliche Erkrankungen als Erklärung zu finden. Nur eines dieser Pferde entwickelte im weiteren Verlauf eine Wundinfektion an der Bauchwunde.

Um eine Beeinflussung anderer entzündlicher Erkrankungen in den Probanden auf die Entwicklung einer Wundinfektion postoperativ in Abhängigkeit der Antibiotikagabe zu evaluieren, empfiehlt sich bei klinisch gesunden Pferden mit erhöhten Entzündungswerten ein großes Organprofil anzufertigen und sich in Abhängigkeit der Befunde ggf. für ein konventionelles Antibiotikamanagement zu entscheiden. Hierfür wäre es notwendig, den SAA-Wert vor Ort messen zu können, um ein schnelleres Ergebnis zu erhalten. In dieser Studie wurden die Serumamyloid A-Werte in einem externen Labor (Laboklin) gemessen, sodass die Befunde deutlich später nach Randomisierung der Pferde und chirurgischer Intervention vorhanden waren.

Die ersten SAA-Werte wurden am ersten Tag nach der chirurgischen Intervention gemessen und waren bei allen Studienteilnehmern deutlich erhöht, was auch in der vorliegenden Studie bewies, dass ein Anstieg bei systemischen Entzündungsprozessen nach sechs Stunden erfolgt ist (Gehlen et al. 2017). Der schnelle Anstieg der Konzentration im Blut des Pferdes, wie in der Studie ebenfalls bestätigt, macht den SAA-Wert zu einem idealen Entzündungsmarker (Crisman et al. 2008).

Die maximalen Mittelwerte der SAA-Konzentrationen der Pferde wurden in beiden Gruppen am dritten Tag postoperativ erreicht. In der Literatur wird der maximale Wert des Entzündungsparameters 48 Stunden nach dem auslösenden inflammatorischen Effekt beschrieben (Jacobsen und Andersen 2007). In der vorliegenden Studie zeigt sich somit ein etwas längerer Zeitraum zur Erreichung des maximalen Effekts.

Die höchsten Mittelwerte der SAA-Konzentrationen waren in der konventionellen Gruppe ein Wert von 759,57 µg/ml und in der Single-Shot Gruppe ein Wert von 781,98 µg/ml. Von den fünf Pferden, die innerhalb der ersten zehn Tage eine Wundinfektion an der Bauchwunde entwickelten, belief sich der maximale Wert auf 1026,9 µg/ml ebenfalls am dritten Tag postoperativ. In einer Studie, in der die postoperativen SAA-Werte von kolikoperierten Pferden ausgewertet wurden, besaßen die Patienten einen Anstieg auf 926 µg/ml und am zweiten Tag postoperativ auf 1532 µg/ml (Aitken et al. 2018). Der Wert hielt sich an Tag fünf postoperativ bei 1386 µg/ml (Aitken et al. 2018). Im Vergleich zu dieser Studie sind die Anstiege in der vorliegenden Studie moderat. Pferde, die postoperative Komplikationen entwickelten, zeigten Anstiege der SAA-Werte von über 1600 µg/ml (Aitken et al. 2018). In der vorliegenden Studie erfolgten Anstiege der SAA-Werte in ähnliche Bereiche. Eine weitere Studie von 2015 besaß Anstiege von SAA-Werten bei kolikoperierten Pferden in den ersten 96 Stunden postoperativ von über 2200 µg/ml (Daniel et al. 2015). Auch dies bewies, dass die postoperativen Anstiege in der vorliegenden Studie moderat sind. Die Medianwerte der SAA-Werte postoperativ zeigten

in der Studie von Daniel et al. von 2015 einen Peak am dritten Tag postoperativ, was auch in dieser Studie vorlag.

Am zehnten Tag postoperativ wiesen die Mittelwerte beider Gruppen einen deutlichen Abfall des Entzündungswertes auf 150 µg/ml bis 250 µg/ml auf. Bei den fünf Pferden, die eine Wundinfektion vor dem zehnten Tag entwickelten, waren die SAA-Werte bis auf eine Ausnahme weiterhin zwischen 350 µg/ml und 800 µg/ml erhöht, was die Verwendung des SAA-Wertes als idealen Entzündungsmarker bei Pferden verdeutlicht (Crisman et al. 2008).

Es ist festzuhalten, dass kein signifikanter Unterschied der SAA-Werte zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe existiert ($p = 0,799$, lineares gemischtes Regressionsmodell). Da alle Tiere dasselbe Antiphlogistikum in dergleichen Dosierung erhielten, lässt sich vermuten, dass eine konventionelle Antibiotikabehandlung mit Penicillin und Gentamicin keinen großen Einfluss auf die Reduktion von Entzündungswerten im Blut des Pferdes hat.

5.3.2.2 Fibrinogen

Ein weiteres Akute-Phase-Protein, welches durch die Hepatozyten im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion bei Pferden gebildet wird, ist das Fibrinogen (Baumgärtner und Schmidt 2015, Gehlen 2017). Dieser Entzündungswert erreicht im Gegensatz zum SAA seine maximale Plasmakonzentration erst nach 72 bis 144 Stunden und zeigt somit einen deutlich langsameren Anstieg (Jacobsen und Andersen 2007), weswegen er in der Studie als ein ergänzender Blutwert zur Beurteilung von entzündlichen Vorgängen im Pferdekörper gemessen wurde.

In der Studie befanden sich 93,1% der Studienteilnehmer präoperativ im physiologischen Bereich. Zwei Pferde zeigten in der Erstuntersuchung einen leicht erhöhten Messwert, es konnte kein medizinischer Grund dafür erhoben werden, weswegen die Pferde in der Studie verblieben. Beide Pferde zeigten postoperativ keine Wundinfektion. Empfehlenswert wäre eine weitere Abklärung des erhöhten Fibrinogenwertes durch weiterführende Blutuntersuchungen, um andere entzündliche Geschehen auszuschließen. In der Studie wurde sich auf den Vorbericht des Besitzers und die klinische Untersuchung verlassen und sich auf die Kolikuntersuchung und Behandlung konzentriert, da alle Patienten als akute Notfälle in die Klinik eingeliefert wurden.

Die ersten fünf Tage postoperativ zeigten alle Studienteilnehmer eine fortlaufende Erhöhung des Fibrinogenwertes im Blut. Die höchsten Werte wurden am fünften Tag postoperativ erreicht, was sich ebenfalls mit der Studie von Daniel et al. deckte, bei der die Medianwerte des Fibrinogens am vierten Tag postoperativ den höchsten Wert erreichten. Es wurden jedoch

keine Werte am fünften Tag postoperativ ermittelt (Daniel et al. 2015). Der maximale Fibrinogenwert lag bei 560 mg/dl, das Pferd gehörte zu der konventionellen Gruppe. Somit zeigte sich der maximale Anstieg des Fibrinogens in der Studie nach 120 Stunden, was mit der Literatur übereinstimmt und den Fibrinogenwert als später reagierenden Entzündungsmarker kennzeichnet (Crisman et al. 2008).

Ähnlich zu den SAA-Werten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,545$, lineares Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen den Gruppen und den Tagen ($p = 0,666$, lineares Regressionsmodell). Ein signifikanter Unterschied war zwischen den einzelnen Tagen der Messungen ($p < 0,001$, lineares Regressionsmodell) ersichtlich.

In der Studie von Aitken et al., in der bei kolikoperierten Pferden postoperative SAA-Werte ermittelt und ausgewertet wurden, wurden ebenfalls postoperative Fibrinogenwerte gemessen. Der Wert stieg in der genannten Studie am Tag eins postoperativ auf 410 mg/dl und an den folgenden Tagen postoperativ auf teilweise über 700 mg/dl an (Aitken et al. 2018). Verglichen mit der vorliegenden Studie waren die Erhöhung der Fibrinogenwerte in dieser Studie eher mäßig. In der Studie von Aitken et al. von 2018 erreichten die Fibrinogenwerte ebenfalls die höchsten Werte am 4.-6. Tag postoperativ (Aitken et al. 2018). Pferde mit postoperativen Komplikationen zeigten maximale Werte von über 600 mg/dl, was sich mit der vorliegenden Studie deckt.

5.3.2.3 Totalprotein

In dieser Studie wurde zur weiteren Ergänzung präoperativ und postoperativ das Totalprotein gemessen, da Infektionen oder akute und chronische Entzündungen zu einer Erhöhung des Gesamtproteins führen können (Taylor und Hiller 2004). Drei Pferde zeigten präoperativ einen erhöhten Totalproteinwert über 8 g/dl, wovon ein Pferd ebenfalls einen erhöhten SAA-Wert besaß. Es ist anzunehmen, dass dieses Pferd präoperativ entzündliche Vorgänge im Körper aufwies, auch wenn es klinisch keinen Hinweis darauf gab.

Fünf Pferde zeigten präoperativ einen leicht erhöhten Totalproteinwert bei ganz ggr. erhöhten SAA-Werten (bis 20 µg/ml) und einem physiologischen Fibrinogenwert. Auch Dehydratationen können zu einem Anstieg des Totalproteins führen (Taylor und Hiller 2004). Vermutlicherweise sorgten der Transport zur Klinik ohne Wasser und die Kolikschmerzen der Tiere zu einer ggr. Erhöhung des Gesamteiweißes. Mittels Serumelektrophorese ist eine Aufteilung des Totalproteins in Albumin und Globulinfraktionen möglich, was eine bessere Diagnostik bietet (Gehlen 2017). Eine Erhöhung des Totalproteinwertes ist auch bei einem vollständigen Verschluss des Dünndarms möglich, da der Flüssigkeitstransport ins Caecum dadurch gestoppt wird (Becker et al. 2017). Es empfiehlt sich in weiteren Studien zur besseren

Diagnostik präoperativer anderer entzündlicher Erkrankungen bei einem erhöhten Gesamteiweiß eine Messung der Globulinfractionen durchzuführen.

Fünf weitere Pferde zeigten erhöhte Totalproteinwerte bei gleichzeitig erhöhten SAA-Werten ($< 100\mu\text{g/ml}$) präoperativ. Auch hier ist davon auszugehen, dass andere entzündliche Prozesse präoperativ im Körper des Pferdes stattgefunden haben. Keines der Tiere besaß präoperativ klinische Symptome zur Erklärung oder vorberichterliche Ursachen. Nur eines dieser Tiere (Single-Shot) mit dem höchsten Wert bei 9 g/dl entwickelte postoperativ eine Wundheilungsstörung. Das Tier wird in dem Kapitel „Wundinfektionen innerhalb zehn Tage postoperativ“ behandelt.

Postoperativ bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Totalproteinwerte ($p = 0,722$, lineares Regressionsmodell) und der Interaktion zwischen Gruppe und Zeitpunkt ($p = 0,892$, lineares Regressionsmodell), was vermuten lässt, dass ein kürzeres perioperatives Antibiotikamanagement keinen Einfluss auf die Totalproteinentwicklung im Blut hat. Signifikante Unterschiede gab es zwischen den Tagen ($p < 0,001$, lineares Regressionsmodell), wobei das den ersten Tag postoperativ (morgens und abends) betraf. Durchschnittlich befanden sich die Medianwerte des Totalproteins postoperativ bei 5,5-7 g/dl, was sich mit den postoperativen Totalproteinwerten einer Studie von 2019 von Valle et al. deckt, bei der die postoperativen Genesungszeiten von Pferden nach Kolikoperationen verglichen werden. Die Medianwerte der postoperativen Totalproteine in der Studie von 2019 betragen zwischen 6,0 bis 6,9 g/dl (Valle et al. 2019). Auch die Totalproteinwerte der Studie von Daniel et al. zeigten dieselben Totalproteinwerte postoperativ wie in der vorliegenden Studie (Daniel et al. 2015).

Einer der niedrigsten Werte postoperativ wurde mit 4,2 g/dl am ersten Tag gemessen, das Tier entwickelte im weiteren Verlauf eine Colitis. Der Patient wird in dem Kapitel „5.2.5 Entwicklung postoperativer Colitis“ genauer behandelt. Ein weiteres Tier zeigte sehr niedrige Totalproteinwerte postoperativ am ersten und zweiten Tag zwischen 3,5 g/dl und 3,8 g/dl. Das Pony musste am dritten Tag postoperativ aufgrund von hochgradiger Koliksymptomatik euthanasiert werden. Der Patient besaß intraoperativ chronische Veränderungen vom Jejunum und Ileum und eine Obstruktion zwischen Ileum und Caecum. Eine Enterotomie wurde durchgeführt, eine Resektion war nicht notwendig. Gründe für eine Hypoproteinämie sind Ursachen für Verluste des Proteins wie Enteritiden oder Blutungen (Gehlen 2017), was sich auch in der Studie zeigte, da beide Tiere mit stark erniedrigten Totalproteinwerten Formen von Enteritiden aufwiesen.

5.3.2.4 Hämatokrit und Laktat

Präoperativ zeigten 9 Pferde einen erhöhten Hämatokritwert, wobei der maximale Wert 56% betrug. Ab einem Wert von über 45% besitzt der Patient einen Verlust von Flüssigkeitsvolumen und Natrium (Taylor und Hiller 2004). Strangulationen, Nekrosen und Verschlüsse des Darms (z.B. Dünndarmobstipationen), die den Flüssigkeitstransport verhindern, führen zu Erhöhungen des Hämatokritwertes (Becker et al. 2017). Sechs Pferde besaßen präoperativ einen Hämatokritwert von über 46%. Drei dieser Pferde hatten als OP-Diagnose strangulierende Dünn- und Dickdarmprobleme, ein Pferd eine Ileumobstipation. Leicht erhöhte Hämatokritwerte können als Ursache den Transport in die Klinik haben. In einer Studie wurden Pferde auf langen Transporten von mehreren Stunden untersucht, ihre Hämatokritwerte blieben jedoch alle im Normbereich (Friend 2000). Allerdings wurde in dieser Untersuchung für den Hämatokritwert ein Referenzbereich von 32%-53% gewählt, während in der vorliegenden Studie der obere Referenzbereich bei 43% endete. Weiterhin handelt es sich in der Studie von Friend (2000) um gesunde Pferde, in der vorliegenden Studie wurden Pferde mit Kolikschmerzen bewertet.

Pferde, die einen Hämatokrit von über 60% zeigen, besitzen eine deutlich verschlechterte Prognose (Taylor und Hillyer 2004). Andere Angaben der Literatur zeigten bereits eine verschlechterte Prognose ab einem Hämatokritwert von 50% (Graubner 2017). In der Studie besaßen drei Pferde präoperativ einen Hämatokritwert über 50%. Keines der Tiere musste postoperativ in den zehn Tagen euthanasiert werden. Von den neun Pferden präoperativ mit Hämatokriterhöhungen musste ein Pferd postoperativ in den zehn Tagen erlöst werden. Die Befunde decken sich somit nicht mit den Studien von Graubner und Taylor und Hillyer. Sie sind jedoch aufgrund der wenigen Tierzahlen mit erhöhten Hämatokritwerten präoperativ kritisch zu betrachten.

Drei Studienteilnehmer aus der konventionellen Gruppe zeigten postoperativ die Entwicklung einer hämolytischen Anämie. Sie werden in dem Kapitel „5.2.4 Entwicklung Hämolyse postoperativ“ genauer behandelt.

Erhöhte Laktatwerte entstehen ursächlich im Rahmen von Kolik-Erkrankungen bei obstruktiven Erkrankungen oder Strangulationen des Gastrointestinaltraktes oder bei Durchfallerkrankungen, da das Gewebe auf einen anaeroben Metabolismus umstellt (Taylor und Hillyer 2004, Gehlen 2017). In der Studie wurde der Laktatwert aus dem venösen Blut gemessen. Laktat wird im Pferd als systemischer Marker für anaeroben Metabolismus im Körper und für schlechte Gewebsperfusion genutzt (Moore et al. 1976, Freemann 2018).

Eine Abgrenzung zu Muskelerkrankungen und Konditionsmängeln ist hierbei zu treffen, es empfiehlt sich die Messung aus dem Bauchhöhlenpunktat für genauere Diagnostik (Gehlen 2017). Eine weitere Studie zeigte, dass Pferde mit intestinalen Ischämien aufgrund von strangulierenden Obstruktionen peritoneal deutlich höhere Laktatwerte haben (8,45 mmol/l) als Pferde ohne (2,09 mmol/l) (Latson et al. 2010).

Zu einem besseren Vergleich der Laktatwerte prä- und postoperativ wäre in weiteren Studien zu empfehlen, die Werte ausschließlich aus einem Bauchhöhlenpunktat zu gewinnen und zu vergleichen, was jedoch eine größere Belastung für den Patienten darstellt. Die Punktion der Bauchhöhle sollte weiterhin bei hochtragenden Stuten und/oder stark gefüllten Dünndarmschlingen nicht durchgeführt werden, um eine Punktion von Uterus oder Darm zu vermeiden und ein Austritt von Darminhalt in die Bauchhöhle nicht zu riskieren (Becker et al. 2017).

19,4% der Pferde besaßen präoperativ einen erhöhten Laktatwert im venösen Blut von über 4 mmol/l, es benötigte jedoch nur ein Pferd aufgrund einer Lipoma pendulans eine Resektion. Eine weitere Studie zur Laktatmessung identifizierte die peritoneale Laktatmessung als sensitivere und geeignetere Methode zur frühen Erkennung von intestinalen Ischämien und die Notwendigkeit einer intestinalen Resektion als die Blutplasmakonzentration, womit sich dieser erhobene Wert zur Prognose postoperativ eignet, da die Vorhersage einer Resektion möglich ist und dadurch höhere Risiken wie ein postoperativer Ileus wahrscheinlicher ist (Delesalle et al. 2008).

Sieben der zwölf Pferde wurden intraoperativ einer Enterotomie unterzogen.

Der höchste Wert präoperativ belief sich auf 12,1 mmol/l im venösen Blut eines Pferdes, intraoperativ wurde eine Milz-Nierenband Verlagerung diagnostiziert. Eine Resektion war nicht notwendig. Aufgrund des guten Zustandes des Darms intraoperativ lässt sich vermuten, dass der erhöhte Laktatwert zusätzlich aufgrund von anaerobem Metabolismus der Muskelzellen während des Transports beeinflusst wurde. Das Pferd entwickelte keine Wundheilungsstörung.

Postoperativ waren die Werte an Tag zehn deutlich niedriger als am ersten Tag postoperativ. Zwei Pferde wiesen am dritten Tag postoperativ deutlich erhöhte Laktatwerte von 9,1 mmol/l (Single-Shot) und 6,5 mmol/l (konventionelle Gruppe) auf. Beide mussten an demselben Tag aufgrund von hochgradiger Kolihsymptomatik euthanasiert werden, was die Prognosebeurteilung anhand des Laktatwerts, wie in der Studie von Delesalle beschrieben, untermauert. Jedoch wurde in der vorliegenden Studie nur der venöse Laktatwert genutzt und nicht wie in der Studie von Delesalle der peritoneale Laktatwert.

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls gezeigt, dass Pferde mit einem erhöhten venösen Laktatwert postoperativ mit höheren Komplikationsraten und Todesfällen assoziiert werden (Smanik et al. 2022). Dies war auch in der vorliegenden Untersuchung zutreffend. In der

Untersuchung von Smanik werden Laktatwerte von über 5 mmol/l dokumentiert, was auch auf die beiden notwendigen Euthanasien mit erhöhten Laktatwerten in dieser Studie zutrifft.

Die Studie von Smanik zeigt weiterhin, dass auch der venöse Laktatwert geeignet ist, um eine Prognose über den Patienten zu treffen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied der gemessenen Laktatwerte zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p = 0,960$, lineares gemischtes Regressionsmodell) und zwischen der Interaktion von Gruppen und Tagen ($p = 0,684$, lineares gemischtes Regressionsmodell), was vermuten lässt, dass das perioperative Antibiotikamanagement keinen Einfluss auf die postoperativen Laktatwerte nimmt.

5.3.2.5 Entwicklung hämolytische Anämie postoperativ

Eine ausgelöste hämolytische Anämie wurde in der Literatur bereits durch die Interaktion von Anti-Penicillin IgG Antikörper mit Penicillin verbundenen equinen Erythrozyten beschrieben, die eine Hämolyse zur Folge hat (Blue et al. 1987, Step et al. 1991, McConnico et al. 1992, Robbins et al. 1993).

Drei Pferde (4,5% aller Studienteilnehmer) aus der konventionellen Gruppe entwickelten postoperativ eine hämolytische Anämie. Alle drei Pferde besaßen präoperativ physiologische Hämatokritwerte.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert in den Operationen im Zusammenhang mit dem Auftreten einer hämolytischen Anämie ($p = 0,317$, Chi-Quadrat-Test). Somit schien die OP-Methode hinsichtlich des Kontaminationsgrades keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Anämie zu haben. Auffällig war, dass alle drei Pferde weit höhere Anästhesiezeiträume über dem Median besaßen, da alle drei Pferde intraoperativ eine Resektion benötigten. Ein Pferd zeigte intraoperativ eine Blutung, zwei weitere benötigten zusätzlich eine Enterotomie. In der Literatur gibt es keine Studien zu Entwicklung von Hämolyse in Abhängigkeit von OP-Dauer, Studien diesbezüglich wären empfehlenswert.

Bei keinem der Pferde waren vorberichtlich andere Erkrankungen bekannt und alle drei Pferde zeigten klinisch keine Auffälligkeiten, die auf infektiöse Geschehen schließen ließen.

Eines der Studienteilnehmer entwickelte zusätzlich eine Colitis, dieser wird im Kapitel „5.3.5 Entwicklung postoperativer Colitis“ genauer betrachtet.

Obwohl alle drei Pferde in die konventionelle Gruppe randomisiert wurden, gab es keinen signifikanten Zusammenhang. Es lässt sich jedoch vermuten, dass alle drei Pferde auf die Antibiose mit Penicillin reagiert haben. In einer Studie von Blue et al. (1987) entwickelten ebenfalls drei Pferde eine Anämie aufgrund der Behandlung mit Penicillin. Bei diesen Pferden wurden positive Coombs-Tests dokumentiert, sie besaßen hohe Titer von IgG-Antikörpern

(Blue et al. 1987). In der vorliegenden Studie wurden alle drei Pferde nicht hinsichtlich Antikörper untersucht, es wurden keine Coombs-Tests durchgeführt. Zwei der Pferde in der Studie von 1987 zeigten Hämatokritwerte von 10%, das dritte Pferd von 13%, welche etwas niedriger waren als in der vorliegenden Studie (Blue et al. 1987). Die Pferde wurden mit Procain-Penicillin intramuskulär behandelt, in der vorliegenden Studie erfolgte eine Verabreichung von Penicillin intravenös.

Ein weiteres Pferd in einer Studie von 1993 zeigte nach Behandlung mit Procain-Penicillin einen Hämatokritwert von nur 0,080 l/l (8%) (Robbins et al. 1993). Somit entwickelten sich die Hämatokritwerte in der vorliegenden Studie als vermutliche Reaktion auf die Penicillingabe als moderat, jedoch wurde eine sofortige Therapie durch das Absetzen des Medikaments eingeleitet.

Alle drei Pferde erhielten unfraktioniertes oder niedrig molekulares Heparin. Es wird ebenfalls diskutiert, dass Heparin eine regenerative, makrozytäre Anämie und eine extravaskuläre Hämolyse verursachen, die durch eine verfrühte Phagozytose infolge einer Opsonisierung von Erythrozyten stattfindet (Meyers et al. 1982, Duncan et al. 1983). Eine andere Studie diskutiert die Hypothese, dass eine verringerte proteolytische Aktivität im Plasma eine Proteinanhaftung von Erythrozyten ermöglicht, was zu einer Agglutination führt (Gerhards 1991).

Ist ein verabreichtes Medikament wie Penicillin Auslöser der Hämolyse, wird empfohlen, das Medikament unverzüglich abzusetzen (Fey 2017). In der vorliegenden Studie wurden alle drei Pferde mit einem Absetzen der Antibiotika Penicillin und Gentamicin therapiert, woraufhin alle Teilnehmer anschließend einen physiologischen Hämatokritwert entwickelten. Der Einsatz einer Bluttransfusion war in keinem der drei Fälle notwendig. Die Anwendung einer Bluttransfusion wird bei einem Hämatokritwert von unter 15 l/l empfohlen (Feige 2017). Zwei Pferde zeigten temporäre Hämatokritwerte von 13-14%, doch aufgrund der schnellen Erholung unter der eingeleiteten Therapie wurde auf eine Transfusion verzichtet.

In der Studie von Blue et al. (1987) erhielt eines der drei Pferde mit einem Hämatokrit von 10% eine Bluttransfusion, die anderen beiden Tiere wurden wie in der vorliegenden Studie ohne Transfusion therapiert. Auch das Pferd in der Studie von Robbins et al. (1993) benötigte die Therapie einer Bluttransfusion.

Keines der Pferde entwickelte eine Wundinfektion an der Bauchwunde.

Aufgrund der schnellen Erholung der Hämatokritwerte unter Absetzen der Antibiotika kann davon ausgegangen werden, dass Penicillin die auslösende Ursache war.

5.3.2.6 Entwicklung postoperativer Colitis

Die Entwicklung einer Colitis postoperativ ist eine bekannte Komplikation nach Kolik-Operationen. Fünf der Studienteilnehmer entwickelten postoperativ eine Dickdarmentzündung

(4 konv., 1 SS, 7,5% aller Patienten), zwischen den Gruppen war jedoch kein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten einer Colitis ($p = 0,2$, exakter Fischer-Test, OR 3,52; 95% CI 0,37-33,26) nachweisbar. Vermutlicherweise könnte dies an den niedrigen Fallzahlen zusammenhängen. Als Beeinflussung für die Entwicklung intraoperativ werden Manipulationen durch den Chirurgen, Verletzungen des Darms und Veränderungen der Motilität des Darms beschrieben (Hird et al. 1986, Ernst et al. 2004, Dallap et al. 2012). Alle Pferde mit der Entwicklung einer Colitis wiesen Veränderungen und Verletzungen im Darmbereich auf, was die genannten Risikofaktoren beider Studien bestätigt. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien sauber und sauber-kontaminiert im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Colitis ($p = 0,142$, Chi-Quadrat-Test). Ein weiterer großer Faktor für die Entwicklung einer Colitis ist die Anwendung von prophylaktischen Antibiotika, die die Struktur der gastrointestinalen Mikroflora nachteilig verändert (Harlow et al. 2013, Costa et al. 2015). Dies konnte in der Studie nicht signifikant nachgewiesen werden. Auffällig war jedoch, dass sich vier der betroffenen fünf Pferde in der konventionellen Gruppe befanden und postoperativ weitere Antibiotikagaben erhielten. Dies lässt vermuten, dass das Antibiotikamanagement einen Einfluss auf kolikoperierte Pferde hinsichtlich einer Colitisentwicklung hat, was sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht statistisch belegen ließ.

In einer weiteren Studie von 1997 zeigten 25 von 208 Pferden die Entwicklung einer Colitis nach antimikrobieller Therapie (12%), die Pferde wurden mit verschiedenen Beta-Laktam-Antibiotika behandelt und zehn dieser Pferde zeigten eine fäkale Besiedlung mit *Cl. perfringens* (Båverud et al. 1997). Auch diese Studie bestätigt die Vermutung der vorliegenden Studie, dass die Antibiotikagabe ein möglicher Auslöser für die fünf Colitisfälle sein könnte, auch wenn kein signifikanter Unterschied zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe nachgewiesen werden konnte. Dies bestätigt auch eine weitere Studie von 1997 aus Schweden, bei der nachgewiesen wurde, dass niedrige Dosierungen von Erythromycin ebenfalls die Bildung von Colitis begünstigt und zu Veränderungen in der intestinalen Mikroflora führt (Gustafsson et al. 1997).

Alle Pferde erhielten in der Studie fünf Tage Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg, BID) als Antiphlogistikum und Analgetikum. In der Literatur ist dieser Wirkstoff neben der Ausbildung von Ulzerationen in der Magenschleimhaut auch für die Entwicklung von Colitis und verschlechterter mukosaler Heilung bekannt (Karcher et al. 1990, Galvin et al. 2004, Marshall und Blikslager 2011).

Clostridia spp. und *Salmonella* wurden in der Literatur als geringeres Risiko zur Auslösung einer postoperativen Colitis gesehen, größeres Risiko geht von großen intestinalen Verletzungen aus (Parraga et al. 1997, Prange et al. 2010). Auch in der vorliegenden Studie wurden nur bei zwei der betroffenen Studienteilnehmern mit Colitis *Clostridium perfringens* in

den Kotproben nachgewiesen, allerdings besaßen alle fünf Pferde Veränderungen und Verletzungen im Darmbereich.

In der Literatur wird eine Therapie der Colitis mit parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, Absetzen bzw. zurückhaltender Einsatz von postoperativen Antibiotikagaben und nichtsteroidalen Antiphlogistika und eine bakterielle Kotuntersuchung auf *Salmonellen* und *Clostridien* empfohlen (Becker et al. 2017).

In der Studie erfolgte die Therapie der Colitis wie in der Literatur empfohlen durch das Absetzen der Antibiotika und nichtsteroidaler Antiphlogistika und die Gabe von Probiotika, Dauertropfinfusion und Metronidazol. Es wurden weiterhin von allen Pferden Kotproben untersucht. Die Behandlungen wurden mittels der Fachkenntnis der behandelnden Tierärzte entschieden.

Zusammenfassend konnten Ursachen für die Entwicklung der postoperativen Colitis nicht sicher festgestellt werden. Nur zwei Pferde zeigten eine Besiedlung mit *Clostridium perfringens*, die eine Colitis auslösen könnten. Bei keinem betroffenen Pferd konnten *Salmonellen* nachgewiesen werden.

Vier der fünf Pferde wurden in die konventionelle Gruppe randomisiert, alle fünf Pferde wiesen Veränderungen und Verletzungen im Darmbereich auf. Alle fünf Tiere erhielten Flunixin-Meglumin in der oben genannten Dosierung und Menge. Eine Kombination aller Faktoren wird vermutet, für genauere Betrachtung der Ursache wären weitere Studien und Untersuchungen notwendig.

5.4 Diskussion der postoperativen Komplikationen

5.4.1 Wundinfektionen innerhalb zehn Tagen postoperativ

Eine Wundevaluation aller Pferde erfolgte in dieser prospektiven Studie an Tag drei, fünf und zehn postoperativ. An Tag drei wurde eine signifikante Erhöhung des Gesamtscores ($p = 0,018$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) in der konventionellen Gruppe festgestellt. An Tag fünf und Tag zehn gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p = 0,786$ und $p = 0,754$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test). Die Pferde der konventionellen Gruppe zeigten an Tag drei deutlich häufiger ggr. seröse Wundexsudation als die Pferde der Single-Shot Gruppe. Keiner der 67 Studienteilnehmer besaß am dritten Tag einen höheren Score als „1“ (ggr. seröse Wundexsudation). Es existierte jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens der Exsudation zwischen den Gruppen Single-Shot und konventionell ($p = 0,46$, log. Regression). Wichtig ist, dass keine Verblindung der Studie erfolgte und somit eine leichte Voreingenommenheit des Untersuchers nicht gänzlich

ausgeschlossen werden kann, auch wenn sie durch den streng festgelegten Score vor der Studie reduziert und vom Autor nach bestem Gewissen vermieden wurde.

Eine Studie von Stöckle (2019) zur Untersuchung derselben Antibiotikagruppen bei aseptisch, orthopädischen Operationen zeigte ebenfalls einen signifikant höheren Gesamtscore in der Gruppe der Pferde, die Antibiotika postoperativ am ersten Tag der Wundkontrolle erhielten (orthopädische Eingriffe, hier wurde Tag 1 postoperativ untersucht). Die Pferde besaßen hier jedoch eine signifikant höhere Wundschwellung (Stöckle 2019), was in der vorliegenden Studie nicht zu beobachten war. Hinsichtlich der Wundschwellung gab es in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,173$, log. Regression). In einer anderen Studie zum Antibiotikaeinsatz von kolikoperierten Pferden in Deutschland zeigten 13% der Patienten seröse Wundexsudation (Teschner et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurden 49,2% aller Studienteilnehmer am dritten Tag mit ggr. seröser Wundexsudation bewertet (Score Wundexsudation 1), was eine deutlich höhere Rate als in der Studie von Teschner et al. (2015) ist.

Ein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich der Nahtdehiszenz nicht ermittelt werden, da kein Pferd eine Nahtdehiszenz am dritten Tag besaß und auch an den anderen Beurteilungstagen zu wenig Pferde einen Befund in diesem Bereich aufwiesen.

Aufgrund der Randomisierung der Gruppen besaßen alle Pferde dasselbe Risiko, eine Wundinfektion zu entwickeln.

Anhand verschiedener Studien wurden prozentuale Wundinfektionsraten nach Kolik-Operationen mit 15% bis 50% beschrieben (Torfs et al. 2010, Durward-Akhurst et al. 2013, Tnibar et al. 2013, Colbath et al. 2014, Anderson et al. 2015, Darnaud et al. 2016).

In dieser Studie entwickelten 7,5% der gesamten Studienpopulation innerhalb der zehn Tage Aufenthalt an der Klinik fünf Pferde eine Wundinfektion an der Bauchwunde (13,3% der Single-Shot Pferde, 2,7% der konventionellen Pferde). Alle Pferde entwickelten die Wundinfektion nach der zweiten Kontrolle der Bauchwunde im Rahmen dieser Studie an Tag fünf postoperativ, sodass die Wundinfektion bei jedem Tier an Tag zehn evaluiert wurde.

Verschiedene Vergleiche in der Literatur zeigen, dass Infektionen der Bauchwunde zwischen dem vierten und vierzehnten Tag postoperativ am häufigsten sind (Galuppo et al. 1999, Smith et al. 2007, Klohn, 2009, Fürst et al. 2012). Somit stimmt dies mit den Evaluationstagen der Studie und den anschließenden Telefonüberprüfungen zusammen.

Für weitere Studien empfiehlt sich einen weiteren Evaluationstag der Wunde postoperativ zwischen Tag fünf und Tag zehn einzuführen, um Wundentwicklungen früher als an Tag zehn zu evaluieren.

Es gab zwischen den beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des Auftretens einer Wundinfektion keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2$, exakter Fischer-Test). Auch in der Studie, die ein Antibiotikamanagement von 72 Stunden versus 120 Stunden untersuchte, war

kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer Wundinfektion zu finden (Durward-Akhurst et al. 2013).

Betrachtet man den Zusammenhang des Auftretens einer Wundinfektion in den ersten zehn Tagen postoperativ und der chirurgischen Notwendigkeit einer Enterotomie und/oder Resektion in der Laparotomie existiert kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,1$, multivariable logistische Regression, global). Hinsichtlich der Klassifizierung von Cruse and Ford werden Enterotomie und Resektionen als sauber-kontaminierte Chirurgie eingeteilt (Cruse und Ford 1980). Die Empfehlung bei sauberen und sauber-kontaminierten Operationen einen Single-Shot als perioperative Prophylaxe zu verwenden (Bratzler und Houck 2005) wurde somit auch in dieser Studie innerhalb der ersten zehn Tage postoperativ bestätigt.

In einer weiteren Studie wurde die Entwicklung von eitrigen Wundinfektionen im Zusammenhang mit dem Kontaminationsgrad in der Operation betrachtet. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang der Entwicklung einer Wundinfektion hinsichtlich des Kontaminierungsgrades der OP (Phillips und Walmsley 1993).

Eine weitere Studie zeigte, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Risiko der Ausbildung einer Wundinfektion aufgrund der Notwendigkeit einer Resektion gab (Kobluk et al. 1989), was sich auch in der vorliegenden Studie bestätigte.

Keines der fünf Pferde, die eine Wundinfektion entwickelten, besaßen resistente Keime in dem zuvor genommenen Nasentupfer und in der Kotprobe. Eine Beurteilung diesbezüglich ist nur eingeschränkt möglich, da aufgrund hochgradiger Koliksymptomatik drei Pferde keinen Kot absetzten oder Kot in der Ampulla recti besaßen.

Postoperativ wurden bei allen Pferden, die eine Wundinfektion in den zehn Tagen entwickelten, eine Tupferprobe der Bauchwunde untersucht. Pyogene Bakterien, die im Vordergrund stehen eine pyogene Wundinfektion auszulösen sind *Staphylococcus aureus* und *epidermis*, sowie *Streptococcus pyogenes* und *zoepidemicus*. Weiterhin in großer Häufigkeit werden *Proteus vulgaris*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* und *Escherichia coli* isoliert, eine Resistenzbildung ist auch bei diesen Vertretern zu beobachten (Dietz 2004).

Auch andere Studien zeigten, dass *MRSA* und *ESBL-bildende E.coli* als Wundkeime nach Laparotomien häufig nachgewiesen werden (Teschner et al. 2015), was auch in dieser Studie bestätigt wird.

MRSA wurde bei zwei Pferden in der Bauchwunde nachgewiesen, beide Pferde zeigten im Nasentupfer ebenfalls eine *MRSA*-Besiedlung. Eines der beiden Pferde wies zusätzlich Methicillin-resistente Bakterien in der Bauchwunde auf. Weitere Erreger, die in den infizierten Bauchwunden gefunden wurden, waren *Enterokokken*, *Enterobacter cloacae* und *MDR-Enterobacterales*.

In einer retrospektiven Studie wurden hauptsächlich *Enterobacteriaceae* und multiresistente *Staphylokokken* gefunden, was die Daten dieser Studie ebenfalls unterstreicht (Dziubinski et

al. 2020). Auch andere Studien über mehrere Jahre hinweg zeigten als Hauptverursacher von Wundinfektionen *E.coli* und *Staph. aureus* (van Spijk et al. 2017).

5.4.2 Wundinfektionen innerhalb dreißig Tage postoperativ

Vier weitere Pferde entwickelten in einem Zeitraum nach dreißig Tagen postoperativ eine Wundinfektion. Einer dieser Patienten (Single-Shot Gruppe) besaß einen längeren Klinikaufenthalt postoperativ und entwickelte am 12. Tag postoperativ eine Wundinfektion. Ein weiteres Pferd (Single-Shot) wurde in der Klinik aufgrund einer Wundinfektion am fünfzehnten Tag postoperativ vorstellig. Die anderen beiden Fälle wurden telefonisch ermittelt.

Nur einer der Studienteilnehmer blieb in dieser Zeit in der Klinik, die anderen drei Pferde entwickelten die Wundinfektion nach Entlassung aus der Klinik. Alle drei Pferde waren einer anderen Keimbelastung in ihren Ställen ausgesetzt als die Probanden in der Klinik. Bei operierten Kolikpferden wird den Besitzern die Boxenhaltung in einer sauberen Box empfohlen. Dies wurde jedoch im Rahmen dieser Studie in den häusigen Ställen nicht überprüft.

Ein weiteres Pferd wurde wieder in der Klinik vorstellig, somit konnte bei zwei Pferden eine Wundbeurteilung im Rahmen der Studie mittels des Scoringsystems erfolgen. Bei zwei Pferden erfolgte lediglich eine telefonische Überprüfung, sodass auf die Meinung des Besitzers vertraut werden musste, was eine gewisse Subjektivität aufgrund des Fehlens fachlicher Kenntnisse bedeutete.

Für eine bessere Vergleichbarkeit empfiehlt sich die postoperative Zeit an der Klinik zu verlängern, um ein gleiches Keimmilieu aufrecht erhalten zu können und eine saubere Unterbringung der Pferde zu gewährleisten. Gleichzeitig wäre eine Reduzierung der Subjektivität und eine genauere Wundbeurteilung durch den Autor, der mit dem Scoring System vertraut ist, für eine bessere Vergleichbarkeit möglich.

Es gab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Single-Shot Gruppe und der konventionellen Gruppe hinsichtlich der Entstehung von Wundinfektionen in einem postoperativen Zeitraum von dreißig Tagen ($p = 0,07$, exakter Fischer-Test) und dem Zusammenhang zwischen der Wundinfektionsentwicklung in den ersten dreißig Tagen postoperativ zwischen sauber und sauber-kontaminierten Vorgehen ($p = 0,583$, Chi-Quadrat-Test). Damit beträgt die totale Wundinfektionsrate in der Single-Shot Gruppe 23,3 % und in der konventionellen Gruppe 5,4%, was mit den Prozentzahlen, die in der Literatur berichten werden, übereinstimmt (zwischen 15–50%, siehe weiter oben).

Auffällig war jedoch, dass Patienten, die in der Laparotomie eine Enterotomie benötigten, statistisch häufiger eine Infektion des Wundbereichs entwickelten als Pferde ohne Enterotomie ($p = 0,051$, OR = 15,4, 95% CI 0,99–240; multivariable Regression, global, $p = 0,03$). Eine

prospektive Studie, die 210 Pferde untersuchte, die 235 Laparotomien hatten, zeigte, dass Enterotomien mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von postoperativen Wundinfektionen assoziiert waren (Honas und Cohen, 1997), was sich nach dreißig Tagen postoperativ auch in dieser Studie widerspiegelte.

Nach Wissen des Autors ist dies die erste Studie hinsichtlich eines Vergleichs der konventionellen Methode der Antibiotikagabe mit der einmaligen Gabe von Antibiotika intra OP (Single-Shot) bei kolikoperierten Pferden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Promotion wurde eine prospektive, randomisierte Studie zu postoperativen Komplikationen bei Pferden nach chirurgischen Eingriffen bei kolikoperierten Patienten erstellt. Ziel dieser Studie bestand darin, Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen zwischen zwei verschiedenen Regimen von Antibiotika (Single-Shot vs. konventionelle Antibiotikagabe) zu evaluieren und eine Single-Shot Gabe als antibiotische Prophylaxe bei diesen Eingriffen zukünftig in Erwägung zu ziehen. Für die prospektive Studie konnten 67 Pferde ausgewertet werden, die in der Klinik für Pferde, FU Berlin einer Kolikoperation unterzogen wurden. Die Pferde wurden randomisiert einer der beiden Gruppen zugeordnet. Alle Pferde wurden intensiv über zehn Tage überwacht. In den Wundbeurteilungen an Tag drei, fünf und zehn wurden mittels eines Scores die Kriterien Exsudation, Schwellung und Nahtdehiszenz evaluiert. Weiterhin wurden die Blutwerte Leukozyten, Hämatokrit, Totalprotein, Serumamyloid A, Fibrinogen und Laktat prä- und postoperativ in den ersten fünf Tagen und am zehnten Tag ermittelt.

1. Hauptfrage: Ist eine Single-Shot Antibiotikagabe gleichwertig zu dem konventionellen perioperativen Antibiotikamanagement hinsichtlich möglicher, postoperativer Komplikationen?

Mittels eines linearen Modells mit negativer Binomialverteilung wurden die Wundscores beurteilt. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtscores aller Tage zwischen den zu vergleichenden Gruppen ($p = 0,985$, lineare Regression). Sowohl bei der Entstehung von Wundinfektionen in den ersten zehn Tagen postoperativ ($p = 0,2$, exakter Fischer-Test) als auch bei der Entstehung von Wundinfektionen innerhalb dreißig Tagen postoperativ ($p = 0,07$, exakter Fischer-Test) gab es keinen signifikanten Unterschied. Auch hinsichtlich der Entstehung von postoperativer Colitis ($p = 0,2$, exakter Fischer-Test) als auch der Entstehung postoperativer hämolytischer Anämie ($p = 0,317$, exakter Fischer-Test) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei einer Studienpower von 60% und einem gesetzten Limit von 15%, entstand eine Differenz von 7,7 % zwischen den zu vergleichenden Gruppen in der Beurteilung des Auftretens von postoperativ auftretenden Komplikationen. Es existiert somit keine Unterlegenheit der Single-Shot Gruppe gegenüber der konventionellen Gruppe hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Komplikationen postoperativ.

1. Detailfragen: Welchen Einfluss hat das perioperative Antibiotikamanagement (Single-Shot versus konventionell) auf die Entzündungsparameter im Blut des Pferdes? Welchen Einfluss hat das perioperative Management weiterhin auf die Entwicklung resistenter Erreger in der Nase und dem Kot der Pferde?

Mithilfe eines linearen gemischten Regressionsmodells wurden die Blutwerte ausgewertet. Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den SAA-Werten ($p = 0,799$, lineares Regressionsmodell), den Leukozyten ($p = 0,998$, lineares Regressionsmodell), den Fibrinogenwerten ($p = 0,545$, lineares Regressionsmodell) und den Totalproteinwerten ($p = 0,722$, lineares Regressionsmodell) zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen.

Eine Auswertung der erhobenen Nasentupfer- und Kotproben wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Fisher-Test erhoben. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied von *MRSA* ($p = 0,288$, Chi-Quadrat-Test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,286$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii* ($p = 0,493$, exakter Fisher-Test) in den gewonnenen Nasentupferproben am dritten Tag postoperativ zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Hinsichtlich der Kotproben an diesem Tag war kein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten von *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,099$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii* ($p = 0,503$, Chi-Quadrat-Test) zu verzeichnen.

Auch am zehnten Tag postoperativ gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von *MRSA* ($p = 0,920$, Chi-Quadrat-Test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,481$, exakter Fisher-Test) und *Acinetobacter baumannii* ($p = 0,494$, exakter Fisher-Test) in der Nase der Studienteilnehmer. Die Kotprobenergebnisse wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit *MDR-Enterobacterales* ($p = 0,938$, Chi-Quadrat-Test) und *Acinetobacter baumannii* ($p = 0,240$, exakter Fisher-Test) auf.

Auffällig war jedoch, dass das Auftreten von multiresistenten *E.coli* in der Kotprobe und *Acinetobacter baumannii* in Nasentupfer- und Kotprobe ausschließlich in der konventionellen Gruppe nachzuweisen war. Es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist der Einsatz eines perioperativen Managements in Form eines Single-Shots bei sauberen und sauber-kontaminierten Operationen im Bereich der Kolikchirurgie zu empfehlen. Auch diese Studie verdeutlicht, dass ein vermehrter Einsatz von Antibiotika das Auftreten von resistenten Bakterien begünstigt. Um postoperative Komplikationen im Rahmen einer antimikrobiellen Single-Shot Gabe noch sicherer zu beurteilen, empfehlen sich weitere Studien mit höheren Fallzahlen.

7. Summary

Perioperative antibiotic prophylaxis in horses undergoing aseptic colic surgery

For this dissertation a randomised prospective study was carried out to assess postoperative complications when using two types of perioperative antibiotic treatments in horses undergoing emergency laparotomies.

The aim of this study was to identify differences in postoperative complications between the two types of perioperative antibiotic treatments (Single-Shot versus 120 hour treatment).

Sixtyseven horses who were undergoing a surgical emergency celiotomy in the clinic for horses at the FU Berlin were included in the prospective study. All patients were randomised to one of the treatment groups. All horses were monitored for ten days after surgery. A scoring system for exsudation, swelling and incisional dehiscence was established. A wound assesment on day three, five and ten after surgery was carried out. The blood parameters leucocytes, packed cell volume, total protein, serum amyloid a, fibrinogen and lactat were measured on the first to the fifth day and on day ten after surgery.

1. Main aim of the study: Is a use of single shot antibiotic treatment perioperative equivalent in regard to surgical side infections and other postoperative complications in horses to the common 120 hours antibiotic treatment?

For the evaluation of the wound scores a linear regressionmodel with negative binomial distributation was used. There were no significant differences in the total scores between both antibiotic groups ($p = 0.985$, linear regression). In the development of surgical side infections in the first ten days after surgery ($p = 0.2$, exact fisher-test) as well as the development within thirty days postoperative ($p = 0.07$, fisher-exact test) there was no significant difference. Regarding the appearance of postsurgical colitis in horses ($p = 0.2$, exact fisher-test) and the development of postoperative hemolytic anemia ($p = 0.317$, exact fisher-test) there were no significant differences between both groups.

With a study power of 60% and a staid limit of 15% there was a difference of 7,7% between the comparative groups in the evaluation of the occurence of postoperative complications. There was no inferiority of the single shot group adverse the conventional group with the regard to the occurence of postoperative complications.

1. Detail questions: How does the postoperative antimicrobial treatment (single shot versus conventional) influence the inflammation parameters in the blood of the horses? Is there an influence of the antibiotic treatment on the appearance of resistant bacteria in the nose and feces of the horses?

With the use of a linear mixed regression model the blood parameters of the horses were evaluated. There were no significant differences between the serum amyloid A parameters ($p = 0.799$, linear regression model), the leucocytes ($p = 0.988$, linear regression model), the fibrinogen parameters ($p = 0.545$, linear regression model), and the total protein parameters ($p = 0.722$, linear regression model), between both groups.

To evaluate the samples from the noses and faeces the chi square test and the Fisher exact test was utilized. There were no significant differences in the colonization with *MRSA* ($p = 0.288$, chi square test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0.286$, chi square test) and *Acinetobacter baumannii* ($p = 0.493$, Fisher exact test) in the nose samples between the groups on the third day after surgery. The faecal samples on this day showed no significant differences in the colonization of *MDR-Enterobacterales* ($p = 0.099$, chi square test) and *Acinetobacter baumannii* ($p = 0.503$, chi square test).

On the tenth day after surgery there were no significant difference on the establishment of *MRSA* ($p = 0.920$, chi square test), *MDR-Enterobacterales* ($p = 0.481$, Fisher exact test) and *Acinetobacter baumannii* ($p = 0.494$, Fisher exact test) in the nose samples between the groups. No significant differences were found in the establishment of *MDR-Enterobacterales* ($p = 0.938$, chi square test) and *Acinetobacter baumannii* ($p = 0.240$, Fisher exact test) in the faecal samples on this day. It was noticeable that the colonization with multidrug resistant *E.coli* and *Acinetobacter baumannii* in the nose and the faecal samples was only found in the conventional group. The result was not significant.

In summary the use of a single shot as a perioperative prophylaxis in horses undergoing an emergency laparotomy in clean and clean-contaminated surgeries is advisable. This prospective study shows that an increased use of antibiotic prophylaxis and therapy promote the occurrence of resistant bacteria. To evaluate postoperative complications after a single shot use more safely additional studies with a higher study population would be recommendable.

8. Literaturverzeichnis

- Ahern, B.J. und Richardson, D.W.** (2012). „Surgical Site Infections and the use of Antimicrobials“. Equine Surgery, Auer und Stick, Fourth Edition, Elsevier Saunders, 70-75
- Aitken M.R., Stefanovski D., Southwood L.L.** (2018). Serumamyloid A concentration in postoperative colic horses and its association with postoperative complications, Veterinary Surgery, 143-151
- Anderson, S.L., Devick, I., Bracamonte, J.L., Hendrick, S., Barber, S.M., Carmalt, J.L., Wilson, D.G.** (2015). Occurrence of Incisional Complications After Closure of Equine Celiotomies With USP 7 Polydioxanone. Veterinary Surgery, 44, 521-526
- Antão, E.-M., Wagner-Ahlf, C.** (2018). „Antibiotic resistance: A challenge for society“, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 499-506
- Auer, Stick** (2012). Equine Surgery, Fourth Edition, Elsevier Saunders
- Baumgärtner W., Gruber A.D.** (2015). Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin, Enke Verlag, 2. aktualisierte Auflage
- Baumgärtner, W. und Schmidt, P.** (2015). „Entzündung“. Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin. W. Baumgärtner und A.D. Gruber. 2. aktualisierte Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 150–151
- Båverud V., Gustafsson A., Franklin A., Lindholm A., Gunnarsson A.** (1997). Clostridium difficile associated with acute colitis in mature horses treated with antibiotics, Equine Veterinary Journal, 279-284
- Båverud V.** (2002). Clostridium difficile infections in animals with special reference to the horse. A review. Veterinary Quarterly, 203-19
- Becker, M., Hiepe, T., von Samson-Himmelstjerna, G., Scheidemann, W., Schusser, G.F., Stadtbäumer, G., Huskamp, B., Kopf, N.** (2017). „Krankheiten des Magen–Darm–Trakts“. Handbuch Pferdepraxis, Enke Verlag, Brehm, W., Gehlen, H., Ohnesorge, B., Wehrend, A., 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 489, 492, 526, 528, 531, 547, 589
- Benveniste R., Davies J.** (1973). Mechanism of antibiotic resistance in bacteria, Annual Reviews, 471-506
- Bergamini T.M., Polk Jr H.C.** (1989). The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 301-313
- Bergström, K., Aspan, A., Landén, A., Johnston, C., Grönlund-Andersson, U.** (2012). The first nosocomial outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in horses in Sweden, Acta Veterinaria Scandinavica, 54, 1-9
- Blair, J. M. A., Webber M. A., Baylay, A. J., Ogbolu D. O., Piddock, L. J. V.** (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance, nature reviews microbiology, 42-51

- Blue, J.T., Dinsmore, R.P., Anderson, K.L.** (1987). Immune-mediated hemolytic anemia induced by penicillin in horses. *The Cornell Veterinarian*, 77, 263-276
- Boerlin P., Eugster S., Gaschen F., Straub R., Schawalder P.** (2001). Transmission of opportunistic pathogens in a veterinary teaching hospital, *Veterinary Microbiology*, Vol. 82, 347-359
- Bonath, K.H.** (2004). „Präoperative Diagnostik“. *Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*. Dietz, O. und Lietzke, L-F. 6. völlig neu überarbeitete Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 103-104
- Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M.K., Fish, D.N., Napolitano, L.M., Sawyer, R.G., Slain, D., Steinberg, J.P. und R.A. Weinstein** (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *American Journal of Health-System Pharmacy* 70, 73-156
- Bratzler, D. W., Houck, P. M.** (2005). Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project, *The American Journal of Surgery*, 395-404
- Brehm W., Gehlen H., Ohnesorge B., Wehrend A.** (2017). *Handbuch Pferdepraxis*, 4. vollständig überarbeitete Auflage, Enke Verlag
- Burke, J.F.** (1961). The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions, *Surgery* 50(1): 161-168
- Bush, K. und Fisher, JF.** (2011). Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new beta-lactamases from gram-negative bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 455-78
- Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., Horn S.D., Menlove R.L., Burke J.P.** (1992). The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection, *The New England journal of medicine*, 281-286
- Colbath, A.C., Patipa, L., Berghaus, R.D., Parks, A.H.** (2014). The influence of suture pattern on the incidence of incisional drainage following exploratory laparotomy. *Equine Veterinary Journal*, 46, 156-160
- Coomer, R.P.C., Mair, T.S., Edwards, G.B., Proudman, C.J.** (2007). Do subcutaneous sutures increase risk of laparotomy wound suppuration? *Equine Veterinary Journal*, 39, 396-399
- Costa, M.C., Stämpfli, H.R., Arroyo, L.G., Allen-Vercoe, E., Gomes, R.G., Weese, J.S.** (2015). Changes in the equine fecal microbiota associated with the use of systemic antimicrobial drugs, *BMC Veterinary Research*, 11, 19
- Crisman, M.V., W.K. Scarratt, W.K., Zimmermann, K.L.** (2008). Blood proteins and inflammation in the horse, *Veterinary Clinics: Equine Practice* 24, 285-97

Cruse, P.J., Foord, R. (1980). The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds, *The Surgical Clinics of North America*, 27-40

Dallap Schaer, B.L., Linton, J.K., Aceto, H. (2012). Antimicrobial Use in Horses Undergoing Colic Surgery, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1449-1456

Daniel, A.J., Leise, B.S., Burgess, B.A., Morley, P.S., Cloninger, M., Hassel, D.M. (2015). Concentrations of serum amyloid A and plasma fibrinogen in horses undergoing emergency abdominal surgery, *Journal of Veterinary Emergency and critical care*, 344-351

Darnaud, S.J.M., Southwood, L.L., Aceto, H.W., Stefanovski, D., Tomassone, L., Zarucco, L. (2016). Are horse age and incision length associated with surgical site infection following equine colic surgery? *Veterinary Journal*, 217, 3-7

Davies J., Davies D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance, *American Society for Microbiology*, Vol. 74, No. 3, 417-33

Delesalle C., Dewulf J., Lefebvre R.A., Schuurkes J.A.J., Proot J., Lefere L., Deprez P. (2008). Determination of lactate concentrations in blood plasma and peritoneal fluid in horses with colic by an Accusport Analyzer, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 293-301

Dietz, O., Litzke L.F. (2004). *Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*, 6. völlig neu überarbeitete Auflage, Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH und Co. KG

Dietz, O. (2004). „Spezielle bakteriologische Infektionslehre“. *Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*. Dietz, O. und Lietzke, L-F. 6. völlig neu überarbeitete Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 38-39

Driessen, B., Hopster, K., Ionita, J.-C., Kästner, S. (2017). „Schmerztherapie“. *Handbuch Pferdepraxis*, Enke Verlag, Brehm, W., Gehlen, H., Ohnesorge, B., Wehrend, A., 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 130-131

Duckworth, G. (2003). Controlling methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Time to return to more stringent methods of control in the United Kingdom?, *BMJ*, 1177-1178

Duncan, S.G., Meyers, K.M., Reed, S.M. (1983). Reduction of the red blood cell mass of horses: toxic effect of heparin anticoagulant therapy, *American Journal of Veterinary Research*, 44, 2271-2276

Durward-Akhurst, S.A., Mair, T.S., Boston, R., Dunkel, B. (2013). Comparison of two antimicrobial regimens on the prevalence of incisional infections after colic surgery, *Veterinary Record*, 287

Dziubinski, N., Mählmann, K., Lübke-Becker, A., Lischer, C. (2020). Retrospective Identification of Bacterial Isolates from Emergency Laparotomy Surgical Site Infections in Horses, *Journal of Equine Veterinary Science*, 87, 102927.

Ernst, N.S., Hernandez, J.A., MacKay, R.J., Brown, M.P., Gaskin, J.M., Nguyen, A.D., Giguere, S., Colahan, P.T., Troedsson, M.R., Haines, G.R., Addison, I.R., Miller, B.J. (2004). Risk factors associated with fecal *Salmonella* shedding among hospitalized horses

with signs of gastrointestinal tract disease, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225, 275-281

European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial Resistance Interactive Database (EARS-NET), 2013

Feary, D.J., Hassel, D.M. (2006). Enteritis and colitis in horses, *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 437-79

Feige, K. (2017). „Bluttransfusion“. *Handbuch Pferdepraxis*, Enke Verlag, Brehm, W., Gehlen, H., Ohnesorge, B., Wehrend, A., 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 317

Fey, K. (2017). „Rotes Blutbild“. *Handbuch Pferdepraxis*, Enke Verlag, Brehm, W., Gehlen, H., Ohnesorge, B., Wehrend, A., 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 291

Fernández, L., Hancock R. E. W. (2012). Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance, *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 25, No. 4, 661-81

Freeman, D.E. (2018). Fifty years of colic surgery, *Equine Veterinary Journal*, 423-435

Freeman, D.E., Hammock, P., Baker, G.J., Goetz, T., Foreman, J.H., Schaeffer, D.J., Richter, R.A., Inoue, O., Magid, J.H. (2000). Short-and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse, *Equine Veterinary Journal*, 42-51

Friend, T.H. (2000). Dehydration, stress, and water consumption of horses during long-distance commercial transport. *Journal of Animal Science*, Vol. 78, 2568-2580

Fürst, A., Kummer, M., Kümmerle, J., Bettschart Wolfensberger, R., Schwarzwald, C. (2012). Mögliche Komplikationen in der Kolikchirurgie, *Pferdeheilkunde*, 5, 522-530

Galuppo, L.D., Pascoe, J.R., Jang, S.S., Willits, N.H., Greenman, S.L. (1999). Evaluation of iodophor skin preparation techniques and factors influencing drainage from ventral midline incisions in horses, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215, 963-969

Galvin, N., Dillon, H., McGovern, F. (2004). Right dorsal colitis in the horse: minireview and reports on three cases in Ireland, *Irish Veterinary Journal*, 57, 467

Gehlen, H. (2017). *Differenzialdiagnosen Innere Medizin beim Pferd, vom Leitsymptom zur Diagnose*, Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG, 1. Auflage

Gehlen, H. (2017). „Diagnostische Tests“. *Differenzialdiagnosen, Innere Medizin beim Pferd, Vom Leitsymptom zur Diagnose*, Gehlen, H., 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 27-28

Gehlen, H. (2017). „Referenzbereiche für das erwachsene Warmblutpferd“. *Differenzialdiagnosen, Innere Medizin beim Pferd, Vom Leitsymptom zur Diagnose*. Gehlen, H., 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 435-440

Gerhards, H. (1991). Low dose calcium heparin in horses: plasma heparin concentrations, effects on red blood cell mass and on coagulation variables. *Equine Veterinary Journal*, 23, 37-43

- Gibson, K.T., Curtis, C.R., Turner, A.S., McIlwraith, C.W., Aanes, W.A., Stashak, T.S.** (1989). Incisional hernias in the horse. Incidence and predisposing factors, *Veterinary Surgery*, 18, 360-366
- Gniadkowski, M.** (2008). Evolution of extended-spectrum beta-laktamases by mutation, *Clinical Microbiology and Infection*, 11-32
- Graubner, C.** (2017). „Kolik“. Differenzialdiagnosen, Innere Medizin beim Pferd, Vom Leitsymptom zur Diagnose. Gehlen, H., 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 290-292
- Grønvold, A-M.R., L'Abée-Lund, T.M., Strand, E., Sørum, H., Yannarell, A.C., Mackie, R.I.** (2010). Fecal microbiota of horses in the clinical setting: potential effects of penicillin and general anesthesia., *Veterinary Microbiology*, Vol. 145, 366-372
- Gustafsson, A., Båverud, V., Gunnarsson, A., Rantzien, M.H., Lindholm, A., Franklin, A.** (1997). The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden, *Equine Veterinary Journal*, 314-8
- Harlow, B.E., Lawrence, L.M., Flythe, M.D.** (2013). Diarrhea-associated pathogens, lactobacilli and cellulolytic bacteria in equine feces: responses to antibiotic challenge, *Veterinary Microbiology* 166, 225-232
- Hauschild, G., Nolte, I., Litzke, L.-F.** (2004). „Verhütung nosokomialer Infektionen“. Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner. Dietz, O. und Lietzke, L.-F., 6. völlig neu überarbeitete Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 63-69
- Hird, D.W., Casebolt, D.B., Carter, J.D., Pappaioanou, M., Hjerpe, C.A.** (1986). Risk factors for salmonellosis in hospitalized horses, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188, 173-7
- Hoffmann G.F., Lentze M.J., Spranger J., Zepp F.** (2014). Epidemiologie und Prävention von nosokomialen Infektionen, *Pädiatrie*, 820-841
- Honnas, C.M., Cohen, N.D.** (1997). Risk factors for wound infection following celiotomy in horses, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210, 78-81
- Imhasly, A.** (2017) „Diarrhö“. Differenzialdiagnosen, Innere Medizin beim Pferd, Vom Leitsymptom zur Diagnose, Gehlen, H., 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 166-169
- Ingle-Fehr, J.E., Baxter, G.M., Howard, R.D., Trotter, G.W., Stashak, T.S.** (1997). Bacterial culturing of ventral median celiotomies for prediction of postoperative incisional complications in horses, *Veterinary surgery* 26, 7-13
- Jacobsen, S., Andersen, P.H.** (2007). The acute phase protein serum amyloid a (SAA) as a marker of inflammation in horses, *Equine veterinary education* 19, 38-46
- Katayama, Y., Ito, T., Hiramatsu, K.** (2000). A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1549-55

Katayama, Y., Ito, T., Hiramatsu, K. (2001). Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated *medl* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1955-63

Karcher, L.F., Dill, S.G., Anderson, W.I., King, J.M. (1990). Right dorsal colitis, *Journal of veterinary internal medicine*, 4, 247-253

Kern A., Perreten, V. (2013). Clinical and molecular features of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci of pets and horses, *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1256-66

Klohnen, A. (2009). New perspectives in postoperative complications after abdominal surgery, *The Veterinary clinics of North America. Equine Practice*, 25, 341-350

Kobluk, C.N., Ducharme, N.G., Lumsden, J.H., Pascoe, P.J., Livesey, M.A., Hurtig, M., Horney, F.D., Arighi, M. (1989). Factors affecting incisional complication rates associated with colic surgery in horses: 78 cases (1983-1985), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195, 639-642

Koterba A., Torchia J., Silverthorne C., Ramphal R., Merritt A.M., Manucy J. (1986). Nosocomial infections and bacterial antibiotic resistance in a university equine hospital, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185-91

Kroker R. (2010). *Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen*. In Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R. (eds.) *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 8. Auflage, Stuttgart: Enke Verlag

Krüger, M. und Seidler, T. (2007). „Allgemeine Bakteriologie“. *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Rolle, M. und Mayr, A., 8. überarbeitete Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 344-346

Krüger, M. und Seidler, T. (2007). „Bakterielle Resistenzen“. *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Rolle, M. und Mayr, A., 8. überarbeitete Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 378-380

Kujath, P., Bouchard, R., Scheele, J., Esnaashari, H. (2006). „Neues in der perioperativen antibiotischen Prophylaxe.“ *Der Chirurg* 77(6): 490-498

Latson, K.M., Nieto, J.E., Beldomenico, P.M., Snyder, J.R. (2010). Evaluation of peritoneal fluid lactate as a marker of intestinal ischaemia in equine colic, *Equine veterinary journal*, 342-346

Leaper, D. (2004). Nosocomial Infection, *The British journal of surgery*, Vol. 91, 526-527

Lerminiaux, N. A., Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments, *Canadian journal of microbiology*, Vol. 65, 34-44

Loeffler, J., Stevens, D. A. (2003). Antifungal Drug Resistance, *Clinical infectious diseases*, Vol. 36, 31-41

- Löscher, W., Richter, A.** (2016). Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 4. vollständig überarbeitete Auflage, 2016 Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG
- Löscher, W., Ungemach, F. R., Kroker, R.** (2010). Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen, Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 8. Auflage, Enke Verlag
- Maddox, T.W., Williams, N.J., Clegg, P.D., O'Donnell, A.J., Dawson, S., Pinchbeck, G.L.** (2011). Longitudinal study of antimicrobial-resistant commensal *Escherichia coli* in the faeces of horses in an equine hospital, Preventive veterinary medicine, 134-45
- Magee, A.A., Galuppo, L.D.** (1999). Comparison of incisional bursting strength of simple continuous and inverted cruciate suture patterns in the equine linea alba, Veterinary surgery, 442-7
- Magiorakos, AP., Srinivasan, A., Carey, RB., Carmeli, Y., Falagas, ME., Giske, CG., et al.** (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, Clinical microbiology and infection, 268-81
- Mair, T.S., Smith, L.J.** (2010). Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy, Equine veterinary journal, 296-302
- Mair, T.S., Smith, L.J.** (2005). Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 4: Early (acute) relaparotomy, Equine veterinary journal, 315-318
- Marshall, J.F., Blikslager, A.T.** (2011). The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. Equine veterinary journal, 43, 140-144
- Mašlaňová, I., Stříbná, S., Doškař, J., Pantůček, R.** (2016). Efficient plasmid transduction to *Staphylococcus aureus* strains insensitive to the lytic action of transducing phage. FEMS Microbiology Letters, Vol. 363
- Mayr, A.** (2007). „Grundlagen der Allgemeinen Medizinischen Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre“. Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Rolle, M. und Mayr, A., 8.Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 12-13
- McConnico, R.S., Roberts, M.C., Tompkins, M.** (1992). Penicillin-induced immune-mediated hemolytic anemia in a horse. Journal of the American Veterinary Medical Association, 201, 1402-3
- McLean, C.L., Ness, M.G.** (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a veterinary orthopaedic referral hospital: staff nasal colonisation and incidence of clinical cases, The journal of small animal practice, Vol. 49, 170-177
- Merlino, J., Watson, J., Rose, B., Beard-Pegler, M., Gottlieb, T., Bradbury, R., et al.** (2002). Detection and expression of methicillin/oxacillin resistance in multidrug-resistant and non-

multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Central Sydney, Australia, The Journal of antimicrobial chemotherapy, 793-801

Meyers, K., Duncan, S., Reed, S. (1982). Research in anticoagulation in equine gastrointestinal disease. In Proceedings of the Equine Colic Research Symposium, Athens, GA, USA, 15 September 1982; pp. 121-29

Moore, J.N., Owen, R.R., Lumsden, J.H. (1976). Clinical Evaluation of Blood Lactate Levels in Equine Colic, Equine veterinary journal, 49-54

Morley, P.S., Apley, M.D., Besser, T.E., Burney, D.P., Fedorka-Cray, P.J., Papich, M.G., Traub-Dargatz, J.L., Weese, J.S. (2005). Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine, Journal of veterinary internal medicine, 617-629

Naylor, R.J., Taylor, A.H., Knowles, E.J., Wilford, S., Linnenkohl, W., Mair, T. S., Johns, I.C. (2013). Comparison of flunixin meglumine and meloxicam for post operative management of horses with strangulating small intestinal lesions, Equine veterinary journal, 427-434

Olesen, S. W., Lipsitch, M., Grad, Y. H. (2020). The role of „spillover“ in antibiotic resistance, Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 29063 - 29068

O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, Review on Antimicrobial Resistance, 1-20

Packer, M.J., German, A.J., Hunter, L., Trayhurn, P., Proudman, C.J. (2011). Adipose tissue-derived adiponectin expression is significantly associated with increased post operative mortality in horses undergoing emergency abdominal surgery. Equine veterinary journal, 43, 26-33

Parraga, M.E., Spier, S.J., Thurmond, M., Hirsh, D. (1997). A clinical trial of probiotic administration for prevention of Salmonella shedding in the postoperative period in horses with colic, Journal of veterinary internal medicine, 11, 36-41

Pascoe, P.J., McDonell, W.N., Trim, C.M., Gorder, J.V. (1983). Mortality rates and associated factors in equine colic operations – A retrospective study of 341 operations, The Canadian veterinary journal, 76-85

Phillips, T.J., Walmsley, J.P. (1993). Retrospective analysis of the result of 151 exploratory laparotomies in horses with gastrointestinal disease, Equine veterinary journal, 427-31

Pinho, MG, de Lencastre, H., Tomasz, A. (2001). An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci, Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 10886-91

Prange, T., Holcombe, S.J., Brown, J.A., Dechant, J.E., Fubini, S.L., Embertson, R.M., Peroni, J., Rakestraw, P.C., Hauptman, J.G. (2010). Resection and anastomosis of the descending colon in 43 horses, Veterinary surgery, 39, 748-753

Reacher, M.H., Shah, A., Livermore, D.M., Wale, M.C., Graham, C., Johnson, A.P., Heine, H., Monnickendam, M.A., Barker, K.F., James, D., George, R.C. (2000). Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis, *BMJ*, 213-216

Richter, A. und Scherkl, R. (2016). Antibiotika und antibakteriell wirksame Chemotherapeutika. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, W. Löscher und A. Richter, 4. vollständig überarbeitete Auflage, 403, 410-412

Robbins, R.L., Wallace, S.S., Brunner, C.J., Gardner, T.R., DiFranco, B.J., Speirs, V.C. (1993). Immune-mediated haemolytic disease after penicillin therapy in a horse, *Equine veterinary journal*, 25, 462-465

Rolle, M., Mayr, A. (2007). Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 8. überarbeitete Auflage, Enke Verlag

Santschi, E.M. (2006). Prevention of postoperative infections in horses, *Veterinary Clinics: Equine Practice* 22(2), 323-34

Schoon, H.-A., Ellenberger, C., Gruber, A.D. (2015). „Kreislaufstörungen“. Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin. W. Baumgärtner und A.D. Gruber., 2. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 146

Schwarzer, S., Silley, P., Simjee, S., Woodford, N., van Duijkeren, E., Johnson, AP., et al. (2010). Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Veterinary Microbiology*, 141(1-2): 1-4

Selbitz, H.-J., Truyen, U., Valentin-Weigand, P. (2011). Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 9. vollständig überarbeitete Auflage, Enke Verlag

Smanik, L.E., Moser, D.K., Rothers, K.P., Hackett, E.S. (2022). Serial venous lactate measurement following gastrointestinal surgery in horses, *Journal of veterinary science*, 23(5)

Smith, L.J., Mellor D.J., Marr C.M., Reid S.W.J., Mair, T.S. (2007). Incisional complications following exploratory celiotomy: does an abdominal bandage reduce the risk? *Equine veterinary journal*, 39, 277-283

Soule, B.M., Huskins, W.C. (1997). A global perspective on the past, present and future of nosocomial infection prevention and control, *American journal of infection control*, 289-93

Southwood, L.L. (2014). Perioperative antimicrobials: Should we be concerned about antimicrobial drug use in equine surgical patients?, *Equine veterinary journal* 46 (3): 267-269

Step, D.L., Blue, J.T., Dill, S.G. (1991). Penicillin-induced hemolytic anemia and acute hepatic failure following treatment of tetanus in a horse, *The Cornell veterinarian*, 81, 13-18

Stöckle, S.D. (2019). Pre- or Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Horses Undergoing Aseptic, Elective Orthopaedic Surgery, erste Auflage, VVB Laufersweiler Verlag, 30, 61-62, 65-66

- Stone, H.H., Hooper, C.A., Kolb, L.D., Geheber, C.E., Dawkins, E.J.** (1976). Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery, *Annals of surgery*, 443-452
- Subramaniam, G. und Girish, M.** (2020). Antibiotic resistance – A Cause for Reemergence of Infections, *Indian journal of pediatrics*, 937-944
- Sykes, R.B. und Matthew, M.** (1976). The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 115-157
- Synlab**, Referenzwerte Pferd, Synlab Vet informiert, Stand 02/2020
- TÄHAV** – Tierärztliche Hausapotheken Verordnung
- Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., Hameed, S.** (2014). Multidrug Resistance: An Emerging Crisis, *Interdisciplinary perspectives on infectious disease*
- Taylor, F.G.R., Hillyer, M.H.** (2004). *Klinische Diagnostik in der Pferdepraxis*, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH und Co. KG, Nachdruck der 1. Auflage
- Taylor, F.G.R. und Hillyer, M.H.** (2004). „Gewinnung von Probenmaterial“. *Klinische Diagnostik in der Pferdepraxis*. F.G.R. Taylor und M.H. Hillyer, Nachdruck der 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 22-30
- Taylor, F.G.R. und Hillyer, M.H.** (2004). „Klinische Beurteilung des Kolikpatienten“. *Klinische Diagnostik in der Pferdepraxis*. F.G.R. Taylor und M.H. Hillyer, Nachdruck der 1. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 75-77
- Teschner, D., Barton, A.-K., Klaus, C., Gehlen, H.** (2015). Antibiotikaeinsatz bei operierten Kolikpferden in Deutschland. *Pferdeheilkunde*, 31, 235-240
- Tnibar, A., Grubbe Lin, K., Thurøe Nielsen, K., Christophersen, M.T., Lindegaard, C., Martinussen, T., Ekstrøm, C.T.** (2013). Effect of a stent bandage on the likelihood of incisional infection following exploratory coeliotomy for colic in horses: A comparative retrospective study, *Equine veterinary journal*, 45, 564-569
- Torfs, S., Levet, T., Delesalle, C., Dewulf, J., Vlamincx, L., Pille, F., Lefere, L., Martens, A.** (2010). Risk factors for incisional complications after exploratory celiotomy in horses: Do skin staples increase the risk? *Veterinary surgery*, 39, 616-620
- Traub-Dargatz, J.L., George, J.L., Dargatz, D.A., Morley, P.S., Southwood, L.L., Tillotson, K.** (2002). Survey of complications and antimicrobial use in equine patients at veterinary teaching hospitals that underwent surgery because of colic, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1359-65
- Trolldenier, H.** (2004). „Prinzipien der antimikrobiellen Chemotherapie“. *Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*. Dietz, O. und Lietzke, L.-F., 6. Auflage, Stuttgart Enke Verlag: 185-194

- Trostle, S.S., Wilson, D.G., Stone, W.C., Markel, M.D.** (1994). A study of the biomechanical properties of the adult equine linea alba: relationship of tissue bite size and suture material to breaking strength. *Veterinary surgery*, 435-41
- Valentin-Weigand, P.** (2011). „Antimikrobielle Wirkstoffe“. *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Selbitz, H.-J., Truyen, U. und Valentin-Weigand, P., 9. Auflage, Stuttgart, Enke Verlag: 126-127
- Valentin-Weigand, P.** (2011). „Grundlagen“. *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Selbitz, H.-J., Truyen, U. und Valentin-Weigand, P., 9. Auflage, Stuttgart, Enke Verlag: 85-111
- Valle, E., Giusto, G., Penazzi, L., Giribaldi, M., Bergero, D., Fradinho, M., J., Lamas, L.R.G.P., Gandini, M.** (2019). Preliminary results on the association with feeding and recovery length in equine colic patients after laparotomy, *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 1233-1241
- Van den Eede, A., Hermans, K., Van den Abeele, A., Floré, K., Dewulf, J., Vanderhaeghen, W., Crombé, F., Butaye, P., Gasthuys, F., Haesebrouck, F., Martens, A.** (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on the skin of long-term hospitalised horses, *Veterinary Journal*, 408-11
- Van Spijk, J.N., Schmitt, S., Schoster, A.** (2017). Infections caused by multidrug-resistant bacteria in an equine hospital (2012-2015)., *Equine Veterinary Education*, Vol. 31, 653-658
- Wacha, H., U. Hoyme, R. Isenmann, P. Kujath, C. Lebert, K. Naber und B. Salzberger** (2010). Perioperative Antibiotika–Prophylaxe: Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul–Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, *Chemotherapie Journal* 19
- Walther, B. Janßen, T., Gehlen, H., Vincze, S., Borchers, K., Wieler, L.H., Barton, A.K., Lübke-Becker, A.** (2014). Infektionsprävention und Hygienemanagement in Pferdekliniken, *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*
- Walther, B., Klein, K.-S., Barton, A.-K., Semmler, T., Huber, C., Merle, R., Tedin, K., Mitrach, F., Lübke-Becker, A., Gehlen, H.** (2018). Equine methicillin-resistant sequence type 398 *Staphylococcus aureus* (MRSA) harbor mobile genetic elements promoting host adaptation, *Frontiers in microbiology*, 9, 2516
- Walther, B., Klein, K.S., Barton, A.K., Semmler, T., Huber, C., Wolf, S.A., Tedin, K., Merle, R., Mitrach, F., Guenther, S., et al.** (2018). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Acinetobacter baumannii* among horses entering a veterinary teaching hospital: The contemporary “Trojan Horse”, *PLoS ONE*, 13, e0191873
- Walther, B.** (2021). Emergence of antimicrobial resistant bacteria in and beyond companion animal medicine, Habilitation FU-Berlin
- Weese, J.S., Rousseau, J., Willey, B.M., Archambault, M., McGeer, A., Low, D.E.** (2006). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses at a veterinary teaching hospital:

frequency, characterization, and association with clinical disease, Journal of veterinary internal medicine, 182-6

Wright, G.D. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance, Royal Society of Chemistry, 4055-61

Zastrow, K.-D. (2016). Krankenhausinfektionen- ein medizinisches, soziales und ökonomisches Problem, Passion Chirurgie 01/2016, 13-15

9. Publikationsverzeichnis

Anteile der Dissertation, die bereits publiziert wurden:

Sabita D. Stöckle, Dania Kannapin, Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Birgit Walther und Heidrun Gehlen. (2018). Single-Shot Perioperative Antimicrobial Prophylaxis In Equine Colic Surgery – 5 Cases. Rom, 16-19.10.2018., Poster, 9th International Conference On Antimicrobial Agents In Veterinary Medicine

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Torsten Semmler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2018) Evaluation of different peri-operative antibiotic regimes in colic surgery on equine microbiome composition, Berlin, 17-19.10.2018. Abstract in: National Symposium on Zoonoses Research 2018- Program and Abstracts, S.142

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Torsten Semmler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2018). Evaluation of different perioperative antibiotic regimes in colic surgery on equine microbiome composition. Berlin, 21.11.2018. Abstract in: DipDok-Meeting 2018, S. 50-51

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Torsten Semmler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. Impact of different peri-operative antibiotic regimes on equine microbiome composition including drug-resistant indicator pathogens, Poster, JSZ Konferenz, Hamburg, 07.-09.06.2018, Junior Scientist Zoonoses Meeting 2018

Anne Kauter, Lennard Epping, Torsten Semmler, Esther-Maria Antao, Dania Kannapin, Sabita D Stoeckle, Heidrun Gehlen, Antina Lübke-Becker, Sebastian Günther, Lothar H Wieler, Birgit Walther „The gut microbiome of horses: current research on equine enteral microbiota and future perspectives“, Anim Microbiom, 2019 Nov 13;1(1):14.doi: 10.1186/s42523-019-0013-3

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita Diana Stöckle, Lennard Epping, Torsten Semmler, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2019). Impact of two antibiotic regimes on composition and diversity of gut microbiomes in horses with colic surgery – a comparative analysis, International Symposium on Zoonoses Research, 16.-18.10.2019

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Lennard Epping, Torsten Semmler, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2019). Different antibiotic regimes in equine surgery drive microbiome composition and diversity recovery. Berlin, 20-22.06.2019. Abstract in: Junior Scientist Zoonoses Meeting 2019, S. 27

Anne Kauter, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita Diana Stöckle, Lennard Epping, Torsten Semmler, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2020). Impact of different peri-operative antibiotic regimes on multidrug-resistant indicator pathogens in an equine clinic routine, Poster, ECCMID, Paris 2020, cancelled

S.D. Stöckle, D. Kannapin, A.M.L. Kauter, A. Lübke-Becker, B. Walther, H. Gehlen, Comparison of two antibiotic protocols in equine diagnostic laparotomy, Poster, GPM-Congress, Berlin, 16.10.-17.10.2020

Sabita Diana Stöckle, Dania A. Kannapin, Anne M.L. Kauter, Antina Lübke-Becker, Birgit Walther, Roswitha Merle und Heidrun Gehlen (2021): A pilot randomised clinical trial

comparing a short – term perioperative prophylaxis regimen to a long-term standard protocol in equine colic surgery. *Antibiotics* 2021, 10,587

Anne Kauter, Lennard Epping, Fereshteh Ghazisaeedi, Antina Lübke-Becker, Silver A Wolf, Dania Kannapin, Sabita D Stoeckle, Torsten Semmler, Sebastian Günther, Heidrun Gehlen, Birgit Walther „Frequency, local dynamics, and genomic characteristics of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from specimens of hospitalized horses“, *Front Microbiol*, 2021 Apr 16;12:671676. doi:10.3389/fmicb.2021.671676. eCollection 2021.

Anne Kauter, Lennard Epping, Fereshteh Ghazisaeedi, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Silver A. Wolf, Dania Kannapin, Sabita D. Stoeckle, Torsten Semmler, Sebastian Günther, Heidrun Gehlen und Birgit Walther. (2021). Emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in hospitalized horses subjected to abdominal surgery. Digital, 12.09.-14.09.2021. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.

Anne Kauter, Silver A. Wolf, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Sabita D. Stoeckle, Sebastian Günther, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen, Torsten Semmler und Birgit Walther. (2021). Enteral microbiome perturbations in hospitalized horses subjected to abdominal surgery. Digital, 12.09.-14.09.2021. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.

Anne Kauter, Silver A. Wolf, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Sabita D. Stoeckle, Sebastian Günther, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen, Torsen Semmler und Birgit Walther. (2021). Shedding light on gut microbiome disturbances of hospitalized horses receiving perioperative antimicrobial prophylaxis. Digital, 13.10.-15.10.2021. Zoonoses 2021 – International Symposium on Zoonoses Research

Silver A. Wolf, Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Heidrun Gehlen, Lothar H. Wieler, Birgit Walther, Torsten Semmler, Computational analysis of the gut microbiome of horses subjected to surgery revealed accumulation of bacterial resistance-associated genes during hospitalization, DGHM 2021

Silver A. Wolf, Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Heidrun Gehlen, Lothar H. Wieler, Birgit Walther, Torsten Semmler, The fecal resistome of horses receiving perioperative antibiotic prophylaxis revealed antimicrobial resistance gene accumulation, Zoonoses Symposium 2021

Silver A. Wolf, Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Heidrun Gehlen, Lothar H. Wieler, Birgit Walther, Torsten Semmler, Computational analysis of the gut microbiome of horses subjected to surgery revealed accumulation of bacterial resistance-associated genes during hospitalization, DGHM 2021

Silver A. Wolf, Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania A. Kannapin, Sabita D. Stöckle, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Heidrun Gehlen, Lothar H. Wieler, Birgit Walther, Torsten Semmler, Computational resistome analysis of horses receiving perioperative antibiotic prophylaxis revealed AMR gene accumulation within the enteral microbiome, ECCMID 2022

Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Sabita D. Stoeckle, Alexander Mellmann, Natalie Effelsburg, Robin Köck, Sebastian Guenther, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen, Torsten Semmler, Silver A. Wolf, Birgit Walther “Antibiotic prophylaxis and hospitalization of horses subjected to median laparotomy is accompanied by common patterns of gut microbiota trajectories including temporal expansion of the genera *Escherichia* and *Bacteroides*, BMC Microbiome, noch nicht eingereicht

Silver A. Wolf, Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Sabita D. Stöckle, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Alexander Mellmann, Natalie Effelsburg, Robin Köck, Heidrun Gehlen, Lothar H. Wieler, Birgit Walther, Torsten Semmler, Accumulation of antimicrobial resistance genes within the enteral metagenome of hospitalized horses receiving perioperative antibiotic prophylaxis, DVG Fachgruppe Bakteriologie und Mykologie, 2023, noch nicht eingereicht

Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Sabita D. Stöckle, Alexander Mellmann, Natalie Effelsberg, Robin Köck, Sebastian Guenther, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen, Torsten Semmler, Silver A. Wolf, Birgit Walther, Gut microbiome disturbances of hospitalized horses receiving perioperative antimicrobial prophylaxis in associated with an increase Enterobacterales, Abstract DVG Bakteriologie und Mykologie, Mai 2023

Anne Kauter, Julian Brombach, Antina Lübke-Becker, Dania Kannapin, Corinna Bang, Sören Franzenburg, Sabita D. Stoeckle, Alexander Mellmann, Natalie Effelsberg, Robin Köck, Sebastian Guenther, Lothar H. Wieler, Heidrun Gehlen, Torsten Semmler, Silver A. Wolf, Birgit Walther, Antibiotic prophylaxis and hospitalization of horses subjected to median laparotomy: gut microbiota trajectories and abundance increase of *Escherichia*, BioRxiv, Mai 2023

10. Danksagung

Ein großer Dank geht an meine Doktormutter Prof. Dr. Gehlen, die mir dieses interessante und passende Thema der Dissertation anvertraut und mir alle dafür notwendigen Mittel bereitgestellt hat. Einen großen Dank möchte ich weiterhin für die ausgezeichnete Betreuung in der gesamten Zeit der Dissertation aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich für die ruhige, professionelle und geduldige Unterstützung der statistischen Auswertung der erhobenen Daten bei Frau Dr. Roswitha Merle bedanken.

Auch für die freundliche und kompetente, mikrobiologische Unterstützung der Dissertation durch Frau Dr. Walther möchte ich mich in jeglicher Form bedanken.

Ein weiterer großer Dank geht an das ganze Team der Pferdeklunik FU Berlin für die großartige Hilfe und Unterstützung während des praktischen Versuchsteils und meiner Zeit als Intern an der Klinik, in der ich meine ersten Schritte als praktischer Tierarzt machen durfte. Danke für die fantastische, lehrreiche Zeit und die Freundschaften, die in dieser Zeit entstanden sind.

Danke auch nochmal an meine Freundinnen und klinischen Mitstreiterinnen Sabita und Pauli für unsere vielen verrückten Dienste und dafür, dass ihr immer ein offenes Ohr hattet. Ihr habt diese Zeit für mich so viel einfacher gemacht und seid mir bis heute enge Freundinnen.

Ein weiterer Dank gilt meiner langjährigen besten Freundin Anne, die es mir nie übelgenommen hat, wenn die Zeit mal wieder nicht für ein Telefonat gereicht hat und trotzdem seit Jahren immer treu an meiner Seite steht.

Meinem langjährigen Partner und gleichzeitig besten Freund und angehenden Mann Daniel gilt ebenfalls ein großer Dank, dafür dass er mich in allen chaotischen Phasen dieser Zeit unterstützt und ausgehalten und mich immer und immer wieder unermüdlich aufgebaut hat, wenn ich am Verzweifeln war.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern Maike und Olaf Kannapin meinen größten Dank aussprechen. Dafür, dass sie mich in meinem ganzen Leben immer in allen Vorhaben unterstützt und bestärkt haben und mir auch bei dem Erstellen dieser Arbeit immer wieder liebevoll zur Seite standen. Dasselbe gilt auch für meine beiden Schwestern Sinja und

Kendra. Ein weiterer Dank geht ebenfalls an meine einzigen Großeltern Lothar und Karin Eggert, die genauso in jeder Lebenslage immer für mich da sind und mich unterstützen.

Zuletzt geht der größte Dank an mein über alles geliebtes Pferd Dainichi. Du bist schuld daran, dass ich überhaupt Tierärztin geworden bin und auch wenn du inzwischen von dieser Welt gehen musstest, lebst du doch immer noch in meinem Herzen weiter und spornst mich in meinem Beruf immer wieder an. Danke für die bedingungslose Liebe, die ich durch dich erfahren durfte. Danke für alles, meine Kleine.

11. Interessenkonflikte

Im Rahmen dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte durch Zuwendungen Dritter.

12. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 23.08.2023

Dania Kannapin