

# Klebsiella pneumoniae als Erreger einer Colitis und terminalen Sepsis bei einem Pferd

Iliana Valkova<sup>1</sup>, Ann K. Barton<sup>2</sup>, Beatrice Briese<sup>2</sup>, Olivia Kershaw<sup>3</sup> und Heidrun Gehlen<sup>2</sup>

Pferdeklinik Warendorf<sup>1</sup>, Klinik für Pferde<sup>2</sup>, Allg. Chirurgie und Radiologie und Institut für Tierpathologie<sup>3</sup> der Freien Universität Berlin

**Zusammenfassung:** Ein 14-jähriger Warmblutwallach entwickelte vier Tage nach einer komplikationslos verlaufenen Krongelenksarthrodese hochgradigen Durchfall. Klinisch (Mattigkeit, Tachykardie, Tachypnoe, Fieber, reduzierte Darmmotorik), labordiagnostisch (Hämokonzentration und Leukopenie) und sonographisch (verdickte Wand des Colon ascendens) zeigte das Pferd typische Befunde einer Colitis. Die prä- und postoperative Medikation beinhaltete Amoxicillin (15 mg/kg 2 × tgl.), Gentamicin (6,6 mg/kg 1 × tgl.), Phenylbutazon (2,2 mg/kg 2 × tgl.) und Omeprazol (1 mg/kg 1 × tgl.). Nachdem der Wallach Fieber und hochgradigen Durchfall entwickelte, wurde er auf eine Isolationsabteilung umgestellt. Die Therapie mit Amoxicillin und Gentamicin wurde beendet. Im Weiteren erhielt der Wallach Metronidazol (15 mg/kg 3 × tgl.), Sulfasalazin (10 mg/kg 3 × tgl.), Omeprazol (1 mg/kg 1 × tgl.), Flunixin-Meglumin (0,25 mg/kg 3 × tgl.), fraktioniertes Heparin (50 IU/kg 1 × tgl.), eine Dauertropfinfusion (DTI) mit Ringerlösung, Plasma, Glukose und Natriumbicarbonat sowie insgesamt 4 × Polymyxin B (6000 IU/kg) mit der DTI. Trotz intensiver Behandlung entwickelte das Pferd am 19. Tag post operationem Symptome eines septischen Schocks und musste euthanasiert werden. In der mikrobiologischen Kultur aus Abszessen in der Colonwand konnte ein mittelgradiger Gehalt an *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden. *Klebsiella pneumoniae* ist ein ubiquitär vorkommendes, gramnegatives Stäbchenbakterium, welches in der Humanmedizin als einer der wichtigsten Erreger von Krankenhausinfektionen betrachtet wird und aufgrund seiner Häufigkeit und Vielzahl an antimikrobiellen Resistenzen gefürchtet wird. In der Tiermedizin ist *Klebsiella pneumoniae* bislang selten in Zusammenhang mit Colitis beschrieben worden. Der vorliegende Fall beschreibt erstmalig beim Pferd eine Colitiserkrankung, die durch *Klebsiella pneumoniae* mitverursacht wurde. Bei einer Colitiserkrankung bei Pferden handelt es sich immer um ein multikausales Erkrankungsbild, weshalb alle auslösenden Faktoren berücksichtigt werden müssen. In der vorliegenden Arbeit werden deshalb die möglichen kausalen Faktoren (Stress, Medikamentengabe, Dysbakterie, prä- und postoperatives Hungern, Allgemeinanästhesiedauer) mitdiskutiert.

**Schlüsselwörter:** Pferd, Colitis, *Klebsiella pneumoniae*, Antimikrobielle Resistenzen

## *Klebsiella pneumoniae* causing colitis and terminal sepsis in a horse

A fourteen-year-old Warmblood Gelding developed postoperative complications, including severe diarrhea, four days after a proximal interphalangeal joint arthrodesis. Findings of the clinical examination (weariness, tachycardia, tachypnoea, fever, and reduced gut motility), abdominal sonography (thickening of the ascending colon wall) and pathology (hemoconcentration and leukopenia) were all consistent with colitis. Pre- and postoperative medications were amoxicillin, gentamicin, phenylbutazone and omeprazole. After the gelding developed fever and diarrhea, he was placed on the isolation unit. The amoxicillin and gentamicin therapy were brought to an end. The gelding continued to receive metronidazole (15 mg/kg 3 × daily), sulfasalazine (10 mg/kg 3 × daily), omeprazole (1 mg/kg 1 × daily), flunixin- meglumin (0,25 mg/kg 3 × daily), fractionated heparin (50 IU/kg 1 × daily), a continuous intravenous infusion of Ringer solution, plasma, glucose and natrium bicarbonate along with 4 doses of polymyxin B (6000 IU/kg). Despite intensive treatment, the horse deteriorated into septic shock and was euthanized on the 19<sup>th</sup> day post operationem. Microbiological culture identified *Klebsiella pneumoniae*. This bacterium has been recognized as one of the main causes for hospital infections in humans, as well as frequent cases of antimicrobial resistance. In veterinary medicine *Klebsiella pneumoniae* has been rarely associated with colitis. As diarrhea may be caused by various conditions, therapeutic attempts must be made to reduce every possible initiating factor. In this case, perioperative factors like stress, medication, fasting, duration of general anesthesia may have led to the development of dysbacteriosis and terminal colitis by *Klebsiella pneumoniae*, that was detected post mortem in the colon mucosa.

**Keywords:** Horse, colitis, *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial resistance

**Zitation:** Valkova I., Barton A. K., Briese B., Kershaw O., Gehlen H. (2023) *Klebsiella pneumoniae* als Erreger einer Colitis und terminalen Sepsis bei einem Pferd. Pferdeheilkunde 39, 325–331; DOI 10.21836/PEM20230403

**Korrespondenz:** Iliana Valkova, Beverstrang 55, 48231 Warendorf; i.valkova-pferdeklinik-warendorf@gmx.de

**Eingereicht:** 12. Januar, 2023 | **Angenommen:** 9. April 2023

## Einleitung

Komplikationen in der postoperativen Rekonvaleszenzphase spielen beim Pferd eine besondere Rolle, typische Beispiele sind der paralytische Ileus, Wundheilungsstörungen, Thrombophlebitis, Hufrehe oder die Colitis.

Unter Colitis wird beim Pferd eine akute katarrhalisch-hämorrhagische bis nekrotisierende Darmentzündung verstanden, die klinisch durch profusen, unstillbaren Durchfall gekennzeichnet ist. Trotz intensiver Forschung in den vergangenen Jahrzehnten ist die zugrundeliegende Ursache der bereits vor fast 50 Jahren erstmalig beschriebenen Colitis X (Roo-

ney et al. 1963), einer weltweit vorkommenden Darmentzündung bei Pferden, nach wie vor nicht abschließend geklärt. Ein multifaktorielles Geschehen begünstigt durch Dysbakterie, Toxinbelastungen, Wurmbefall, diätetischen Fehler und Stressfaktoren neben einer kausalen Rolle von Salmonellen und Clostridien wird angenommen. Faktoren wie Stress insbesondere im Zusammenhang mit Klinikaufenthalten, und Medikamentengaben können auch eine bedeutende Rolle spielen (Renninger et al. 2019).

An Colitis erkrankte Pferde sind inappetent, depressiv oder apathisch. In manchen Fällen geht das Auftreten der Colitis mit unterschiedlich starken Koliksymptomen einher. Oft ist ein charakteristischer, faulig-übelriechender Geruch der Faeces wahrnehmbar. Tachykardie und Tachypnoe, gerötete Schleimhäute und eine verzögerte kapilläre Rückfüllzeit sind typisch. Die Körpertemperatur kann physiologisch oder gering- bis mittelgradig erhöht sein. Labordiagnostisch sind eine perakute Leukopenie (Leukozyten  $< 5$  g/l), Laktatazidose (Laktat  $> 1,7$  mmol/l, pH  $< 7,34$  und  $\text{HCO}_3^- < 22$  mmol/l), Hämokonzentration (Hämatokrit  $> 46\%$  und Gesamteiweiß  $> 75$  g/l) charakteristisch. Bei protrahierten Verläufen kann es infolge von Proteinverlusten (Gesamteiweiß  $< 55$  g/l) v.a. infolge starker Albuminverluste (Albumin  $< 16$  g/l, Gesamteiweiß  $< 40$  g/l) zu Gliedmaßen- und Unterbauchödemen kommen (Wollanke und Gerhards 2003).

Die Therapie erfolgt symptomatisch durch kristalloide Flüssigkeitssubstitution, in fortgeschrittenen Fällen auch kolloidale Lösungen oder Plasmatransfusion, hypertone NaCl-Lösung, Ausgleich des Säure-Basen-Status, Antiphlogistika, Antibiotika, Thromboseprophylaxe sowie eventuell Glukokortikoiden, wie im Folgenden beschrieben.

Die parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr ist in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund der Colitis-Behandlung gerückt. Um die schweren Elektrolytverluste in das Darmlumen auszugleichen, empfiehlt sich zunächst der Einsatz von Ringer-Lösung, welche den Elektrolytverlusten im Plasma eher entspricht als die „physiologische“ Kochsalzlösung (0,9%ige NaCl Lösung), welche bei großen Infusionsmengen zu Hypokaliämie/-kalyämie sowie Hypernatriämie/-chlorämie führt. Die Infusionsbehandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden. Einige Autoren befürworten den Zusatz von Dextrose/Glucose zur Infusionslösung (Miller et al. 1960, Moore 1991). Im häufigen Fall einer metabolischen Laktatazidose sollte zunächst der Flüssigkeitshaushalt korrigiert werden, da die Azidose meist Folge der peripheren Minderperfusion infolge von Schock und Endotoxämie ist. Erst nach deren Korrektur oder zumindest Verbesserung sollte die Gabe von Natriumbicarbonatlösung erfolgen, da sonst das Risiko einer metabolischen Alkalose droht, die erheblich schwerwiegendere Folgen hat, da sie nicht durch die Abatmung von  $\text{CO}_2$  kurzfristig kompensiert werden kann. Plasma (-expander) sollten bei einer starken Hypoproteinämie verabreicht werden, um den onkotischen Druck zu erhalten (Murray 1990, Arroyo et al. 2019). Vollblut- bzw. Plasmatransfusionen können auch verabreicht werden. Eine Plasmatransfusion ist indiziert bei wiederkehrender Hypovolämie, Hypoproteinämie und verringertem onkotischen Druck trotz bereits erfolgter Infusionstherapie. Pferdeplasma enthält Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren und Antithrombin und ist daher wertvoller

als Plasmaexpander nach der Initialtherapie. In seltenen Fällen können Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Einige Autoren sehen die Verabreichung von Styptika, Adstringentien und Adsorbentien bei der medikamentösen Schock- und Durchfalltherapie inzwischen als obsolet an, da sie die Verweildauer der Ingesta im Darm verlängern und zu einer weiteren Endotoxinresorption führen können (MacKay 1992). Adstringentien und Adsorbentien zeigen nach neueren Erkenntnissen keine antisekretorische Wirkung, sondern dicken die Faeces lediglich ein, indem sie die intestinale Flüssigkeit binden (Sanchez 2017).

Oft wird der Einsatz von Kurzzeitkortikosteroiden beim Endotoxinschock und der Colitis als indiziert angesehen. Die Kortikosteroide unterdrücken die Wirkung von Phospholipase A2 und die Freisetzung von Arachidonsäure, Tumornekrosefaktor (TNF) sowie proinflammatorischen Interleukinen wie IL-1 und IL-6 (Lohmann et al. 2010). In Versuchen mit Ratten wurde nach der Infusion von Endotoxinen (Lipopolysacchariden aus *E. coli*) festgestellt, dass die Verabreichung von Dexamethason die Ansprechbarkeit von Phenylephrin (Sympathomimetikum mit alpha-adrenerger Wirkung) auf die Gefäße verbessert (D'Emmanuele di Villa Bianca 2003), was die Kreislaufsituation stabilisiert. Durch die Vasokonstriktion kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes.

Einen besonderen Stellenwert haben die nicht steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs). Die NSAIDs werden routinemäßig in der Kolik- und Colitistherapie verwendet. Flunixin-Meglumin ist das traditionell am häufigsten verwendete Antiphlogistikum. Sein Einsatz muss mittlerweile kritisch gesehen werden, da der Wirkstoff ein unspezifischer Hemmer des Enzyms Cyclooxygenase (COX) ist, der die „Tight junction“ zwischen den Epithelzellen zerstört und die Regeneration der Darmwand verzögert (Cook et al. 2009, Marschall et al. 2011).

Alternativ können COX-2 selektive NSAIDs verwendet werden, z.B. Meloxicam und Firocoxib (Cook et al. 2015). Lidocain systemisch verabreicht hat eine analgetische und entzündungshemmende Wirkung, was einen indirekten prokinetischen Effekt hat (Cook et al. 2008). Die Kombination von Lidocain und Flunixin eignet sich gut für die Kolik- und Colitis-Therapie (Lohmann et al. 2010), da Lidocain die negative Wirkung von Flunixin auf die Darmschleimhaut aufhebt (Marschall 2011, Cook et al. 2008).

Aspirin und auch Heparin werden zur Verhinderung einer disseminierten Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie in der Kolik- und Colitistherapie eingesetzt (Gerhards 1983, Slone et al. 1993). Heparin ist ein Komplex von Mucopolysacchariden mit unterschiedlichem Molekulargewicht. Heparin potenziert die Wirkung von Antithrombin III, neutralisiert die Wirkung von Gerinnungsfaktor X und unterstützt die Inaktivierung von anderen Proteasen (Faktor II, IX, XI und XII) (Plumb 2011). Heparin wird als hochmolekulares (unfraktioniertes Heparin-UFH) oder niedermolekulares (fraktioniertes Heparin-NMH oder low molecular weight heparin, LMWH) beim Pferd eingesetzt (Moore et al. 1994). In Zusammenhang mit dem Einsatz von UFH sind Anämie, Bildung von schmerzhaften Ödemen und selten vermehrte Blutungen beschrieben worden. Das NMH hat eine höhere Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit. Bei dem

Einsatz von NMH sind weniger Thrombophlebitiden an den Jugularvenen beschrieben worden (Monreal et al. 1995).

Kritisch betrachtet und heftig umstritten wird der Einsatz antimikrobieller Agentien bei der Therapie der Colitis. Einige Autoren lehnen die Gabe von Antibiotika generell ab, andere warnen nur vor einem unüberlegten und unnötigen Einsatz der Antibiotika. Viele Autoren befürworteten ausdrücklich die (parenterale) antimikrobielle Therapie bei akuten Colitis-Erkrankungen (Kohn 1982, Hermann 1985). Die parenterale antibiotische Therapie von Colitis-verdächtigen bzw. erkrankten Pferden stützt sich oft auf Sulfonamid-Trimethoprim, Gentamicin, und verschiedene Antibiotika-Kombinationen. Beachtet werden muss, dass Gentamicin und Sulfonamid-Trimethoprim keine Wirkung auf Salmonellen und Clostridien zeigen. Metronidazol kann bei Nicht-Schlachtpferden zur Behandlung der Colitis verwendet werden, wenn Clostridien involviert sind, was sehr häufig der Fall ist (Bverud 2002). Ebenfalls zeigt Metronidazol in experimentellen Versuchen an Mäusen bei gastrointestinalen Entzündungen, induziert durch NSAID, einen lokal antiinflammatorischen Effekt. Diese benannte Wirkung wird innerhalb von drei Tagen nach oraler Gabe erzielt (Yamada et al. 1993). Oft wird bei Colitis-Patienten auch Polymyxin B eingesetzt. Polymyxin B ist ein natürlich vorkommendes, kationisches, zyklisches Dekapeptidantibiotikum, welches von *Bacillus polymyxa* gebildet wird. Polymyxin B besitzt gegen gramnegative Keime eine bakterizide Wirkung (Stahlmann 2005). Diese bakterizide Wirkung ist konzentrationsabhängig (Tam 2005), jedoch treten in therapeutischer Dosierung starke Nebenwirkungen auf (atemdepressiv, ototoxisch, nephrotoxisch). Es wird deshalb beim Pferd nur in geringere Dosierungen als Endotoxinfänger eingesetzt Polymyxin B bindet an die Lipid A Einheit von den LPS und neutralisiert damit dessen endotoxische Wirkung (Barton 2004).

## Der klinische Fall

### Vorstellung und elektive Operation

Bei dem vorgestellten Patienten handelte es sich um einen 14-jährigen deutschen Sportpferdewallach. Der initiale Vorstellungsgrund in der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin war eine Kron-gelenksarthrose, welche chirurgisch mittel Arthrodese versorgt werden sollte.

Bei der Allgemeinuntersuchung zeigte das Pferd ein ungestörtes Allgemeinbefinden und die Vitalparameter waren in der Norm. Nach der durchgeführten Lahmheitsuntersuchung wurde eine Osteoarthrose des Kron-gelenks vorne links diagnostiziert. Das Pferd wurde präoperativ über fünf Stunden gefastet und in Allgemeinanästhesie in Seitenlage chirurgisch versorgt. Es wurde eine Kron-gelenksarthrodese unter Fluoroskopiekontrolle durchgeführt. Die Narkose und die Aufstehphase verliefen komplikationslos. Der Wallach erholte sich gut von der Narkose und zeigte eine gute Funktion der linken Vordergliedmaße. Er wurde sechs Stunden nach der Aufstehphase mit Mash und Heu aus einem Heunetz angefüttert. Die prä- und postoperative Medikation bestand aus Amoxicillin (15 mg/kg BID i.v.), Gentamicin (6,6 mg/kg BID i.v.), Phenylbutazon (2,2 mg/kg BID i.v.) und Omeprazol (1 mg/kg SID p.o.).

### Postoperative Komplikationen und Therapie

Am vierten Tag nach der Operation fiel der Wallach mit Apathie und Inappetenz auf. Das Pferd zeigte zunächst milde Kolihsymptome (Flehmen, Scharren) und in der transrektalen Palpation eine geringgradig Obstipation im Colon ascendens. In den folgenden Stunden entwickelte der Wallach Fieber und eine hochgradige Durchfallsymptomatik. Daraufhin wurde der Wallach auf die Isolationsabteilung umgestellt. Die allgemeine Untersuchung ergab eine erhöhte Herzfrequenz (56 Schläge/min) und eine erhöhte Atemfrequenz (24 Züge/min). Die innere Körpertemperatur betrug 38,4 °C. Eine erneute transrektale Palpation ergab keine Hinweise mehr auf eine Obstipation, sondern weich-breiigen Darminhalt. Eine ultrasonographische Untersuchung des Abdomens zeigte eine leichte Verdickung der Wand des Colon ascendens (0,6 cm, Normwert < 0,5 cm). Labordiagnostisch wurden eine leichte Hämokonzentration (44%), eine Leukopenie ( $3,0 \times 10^9/L$ ) und eine Hyperlipämie (180 mg/dL) festgestellt. Die Entzündungsmarker Fibrinogen und Serum Amyloid A zeigten sich ebenfalls erhöht (Tabelle 1). Bei der mikrobiologischen und parasitologischen Untersuchung des Kotes wurde ein hochgradiger Gehalt an *Escherichia coli* und *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* sowie ein mittelgradiger Gehalt an *Klebsiella pneumoniae* festgestellt. Salmonellen und Clostridien wurden nicht nachgewiesen.

Die Therapie mit Amoxicillin und Gentamicin wurde beendet. Im Weiteren erhielt der Wallach Metronidazol 15 mg/kg TID p.o., Sulfasalazin 10 mg/kg TID p.o., Omeprazol 1 mg/kg SID p.o., Flunixin-Meglumin 0,25 mg/kg TID i.v., fraktioniertes Heparin 50 IU/kg SID s.c., eine Dauertropfinfusion (DTI) mit Ringerlösung, Plasma, Glukose und Natriumbicarbonat sowie insgesamt  $4 \times$  Polymyxin B 6000 IU/kg BID mit der DTI. Der hochgradige Durchfall und die Fiebersymptomatik sprachen auf die eingeleitete umfassende intensivmedizinische Versorgung nicht an. Es wurde eine Transfaunierung durchgeführt, um die physiologischen Darmbakterien zu reetablieren. Dazu wurde über drei Tage in Folge Kot von einem gesunden Pferd mit warmem Wasser aufgeschwemmt, die festen Partikel abfiltriert und das flüssige Filtrat über eine Nasenschlundsonde eingegeben (Mullen et al. 2018).

Zehn Tage nach der Operation fiel der Wallach mit einem verminderten harnspezifischen Gewicht auf. Fünfzehn Tage postoperativ zeigten sich Harnstoff und Kreatinin trotz DTI deutlich erhöht, es wurde die Diagnose einer AKI (Acute Kidney Injury) gestellt. Infolgedessen wurden die NSAIDs abgesetzt und eine analgetische Therapie in Form einer Lidocain-Infusion (Bolus 1,3 mg/kg über 15 Minuten, danach 0,05 mg/kg/min als DTI) durchgeführt. Am 19. Tag post OP zeigte das Pferd Symptome eines septischen Schocks (starkes Schwitzen, ausgeprägte Tachykardie, stark verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit, Niedergehen) und musste euthanasiert werden.

### Sektion

Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigte hauptbefundlich eine Typhlocolitis mit hochgradigem, generalisiertem Schleimhautödem. Im Caecum waren die Verän-

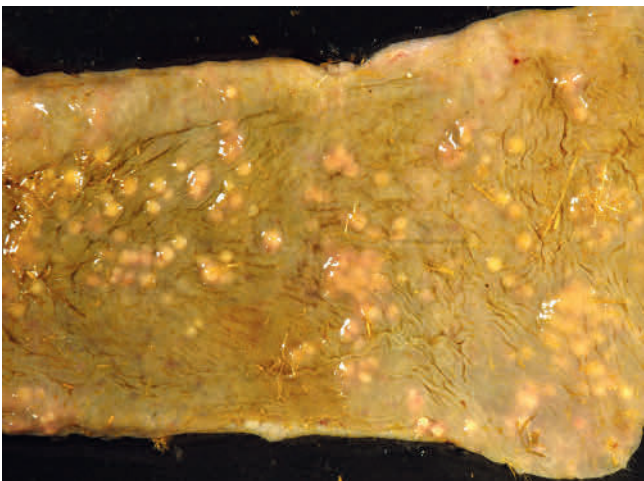
derungen von katarrhalischem Charakter, hier fanden sich weiterführend disseminierte, teilweise konfluierende Abszesse (bis 0,3 cm Durchmesser). Im Colon war das Bild durch Ulzerationen dominiert, die im Colon ascendens die dorsalen Lagen hochgradig, die ventralen Lagen massiv betrafen und dort nahezu zum vollständigen Verlust der Schleimhaut geführt hatten (Abb. 1 und 2). Histologisch konnten die makroskopischen Befunde mit großflächigem Verlust der Schleimhaut inklusive *Lamina propria* und *Tunica muscularis mucosae* und weitgehendem Freiliegen der *Lamina submucosa* bestätigt werden.

### Mikrobiologie

Das Laborergebnis zeigte einen hochgradigen Gehalt an *Escherichia coli*, einen mittelgradigen Gehalt an *Klebsiella pneumoniae* und an *Enterococcus*-verdächtige Spezies zudem einen geringgradigen Gehalt an *Enterobacter cloacae*. *Klebsiella pneumoniae* konnte im Kot und aus Abszessen in der Darmschleimhaut nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde dieser Erreger als Hauptauslöser der Colitis bestätigt.



**Abb. 1** Hochgradige ulzerative und nekrotisierende Colitis mit fast vollständigem Verlust der Schleimhaut. | *Severe ulcerative and necrotizing colitis with almost complete loss of the mucosa.*



**Abb. 2** Hochgradige katarrhalische Typhlitis, konfluierender Abszesse. | *Severe catarrhal typhlitis, confluent abscesses.*

### Diskussion

Der vorliegende Fall beschreibt zum ersten Mal eine Colitis beim Pferd, die in Zusammenhang mit *Klebsiella pneumoniae* steht. In der Humanmedizin ist die Familie der *Enterobacteriaceae* für einen hohen Anteil an Infektionen verantwortlich. In der Humanmedizin ist *Klebsiella pneumoniae* neben nosokomialen Infektionen auch als Ursache für Diarrhoe und weitere gastrointestinale Erkrankungen bekannt (Kaur et al. 2018, Martin und Bachman 2018). Beim Pferd sind hingegen bislang nur Metritis, Pneumonien und andere Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit diesem Erreger beschrieben (Broun et al. 1979, Estell et al. 2016, Punsmann et al. 2021). *Klebsiella pneumoniae* aus der Familie *Enterobacteriaceae* ist ein fakultativ anaerobes, gramnegatives Stäbchenbakterium und besitzt eine dicke Schleimkapsel, die in der Kultur rund gewölbte Kolonien ausbildet und als Pathogenitätsfaktor fungiert. *Klebsiella pneumoniae* ist ubiquitär und fakultativ pathogen. Bakterien aus der Gattung *Klebsiella* leben vorwiegend im Boden, auf Getreide oder im Wasser. *Klebsiella pneumoniae* bewohnt physiologischer Weise den Magen-Darm-Trakt des Menschen (Martin und Bachman 2018).

In der Humanmedizin ist *Klebsiella pneumoniae* ein opportunistischer Erreger, der für seine Häufigkeit und Vielzahl an AMR (Antimikrobielle Resistenzen) bekannt ist (Martin und Bachman 2018). Bei immunschwachen Patienten kann *Klebsiella pneumoniae* verschiedene Krankheiten auslösen: Friedländer Pneumonie (Entzündung der beiden oberen Lungenlappen), Harnwegsinfektionen, Meningitis, Pleuritis, Bronchitis, Sepsis, Otitis Cholecystitis, Cholangitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Leberabszesse und gastrointestinale Krankheiten (Müller 2019), die mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden sind (Navon-Venezia et al. 2017). Seit 2008 bei einem schwedischen Patienten ein aus New Delhi stammender Carbapenem-resistenter *Klebsiella pneumoniae*-Stamm isoliert wurde, hat sich das entsprechende Plasmid mit einer Metallo- $\beta$ -Laktamase (NDM-1) als Clonal Group 258 (CG258) weit ausgebreitet und führt zu einer Resistenz gegen viele  $\beta$ -Laktam Antibiotika (Müller 2019). In den USA und in Europa sind Carbapenem-resistente Stämme der *Klebsiella pneumoniae* ST258 dominant und mit einer hohen Mortalität verbunden (Munoz-Price et al. 2013).

**Tab. 1** Labordiagnostische Abweichungen und Referenzbereiche bei Auftreten der Durchfallssymptomatik am 4. Tag nach der Operation. | *Clinical pathology and reference values at the beginning of diarrhea on day 4 post surgery.*

Parameter	Wert	Referenzbereich
Hämatokrit [%]	44	30–42
Gesamteiweiß [g/dl]	6,0	6,0–7,5
Leukozyten [x10 <sup>9</sup> /l]	3,0	5,0–10,0
Triglyzeride [mg/dl]	180	< 85
Harnstoff [mg/dl]	24	20–50
Creatinin [mg/dl]	1,2	20–50
Fibrinogen [mg/dl]	348	150–300
Serum Amyloid A [ $\mu$ g/ml]	279	< 1

Breitspektrum-Cephalosporin-resistente *Klebsiella pneumoniae* gilt als ernstes Problem für die öffentliche menschliche Gesundheit (Loncaric et al. 2020, da Roza et al. 2019). In Anbetracht des zoonotischen Potenzials der *Klebsiella* spp. und gegeben durch die enge Beziehung zwischen Menschen und Pferd, wurden hypervirulente Stämme der *Klebsiella pneumoniae* auch beim Pferd isoliert (Loncaric et al. 2020, da Roza et al. 2019). In der Humanmedizin wurde *Klebsiella pneumoniae* in den letzten Jahren immer häufiger als Erreger von vielen schwer verlaufenden gastrointestinalen Erkrankungen erkannt (Kaur et al. 2018).

Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Die Ätiologie der Erkrankung ist beim Pferd nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert werden eine autoimmune Pathogenese, der Einfluss genetischer Dispositionen, die Ernährung, psychosomatische Ursachen und infektiöse Prozesse. Studien haben nachgewiesen, dass eine erhöhte Prävalenz von *Klebsiella pneumoniae* bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Vergleich mit gesunden Kontrollen vorhanden ist (Lee et al. 2016, Zhou et al. 2009). Bei einer In vivo-Studie wurde bei Mäusen durch orale Applikation von *Klebsiella pneumoniae* Colitis verursacht. Es wurde festgestellt, dass das Bakterium die Sekretion von COX-2, IL-6, IL-1B und TNF- $\alpha$  erhöhte und die Immunantwort reduzierte (Zhou et al. 2009).

Retrospektiv betrachtet stellt sich im vorgestellten Fall die Frage, ob eine Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* durch besseres prä- und post-operatives Management hätte vermieden werden können. Alle NSAIDs bewirken eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, welches die Umwandlung der Arachidonsäure zu Prostaglandinen und anderen Eicosanoiden vermittelt.

Man unterscheidet zwei Isoenzyme der Cyclooxygenase: die Cyclooxygenase-1 (COX-1) und die Cyclooxygenase-2 (COX-2). Der entzündungshemmende Effekt der NSAIDs beruht auf einer Hemmung der COX-2, während die unerwünschten Nebenwirkungen auf die Hemmung der COX-1 zurückzuführen sind (Kay-Mugford 2000, Poulsen Nautrup 1999, Vane 1998).

Beim initial eingesetzten Phenylbutazon (nicht präferentielles NSAID) werden häufig Schleimhautirritationen, -erosionen und -ulzera insbesondere im Magen, aber auch im Dün- und Dickdarm beobachtet (Meschter 1990). Klinische Symptome sind vor allem Inappetenz, Erbrechen, Durchfall und Meläna. Proteinverluste über die geschädigten Schleimhäute des Digestionstraktes können eine Hypoproteinämie verursachen (Wallace 1990, Meschter 1990, Kore 1990). Flunixin-Meglumin wird als potentes Analgetikum bei akuten bis chronischen, auch viszeralen Schmerzen, als starkes Antiphlogistikum und als Antipyretikum beschrieben (Marshall et al. 2011, Nap 1993). Auch dieser Wirkstoff ist nicht COX-2 selektiv oder präferentiell, wird aber aufgrund seiner hohen analgetischen Potenz trotzdem weiterhin weit verbreitet eingesetzt. Neben der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und der daraus folgenden Reduktion der Prostaglandin- und Thromboxansynthese (Nap 1993, Cook 2015, Knych 2017) wurde eine Hemmung der Freisetzung von Substanz P beschrieben. Sowohl Prostaglandine als auch Substanz P sind in eine periphere Rezeptorsensibilisierung für Schmerz-Sti-

muli involviert, sodass es mit ihrem verminderten Auftreten, zu einer Reduktion der Schmerzempfindungen des Tieres kommt (Knych 2017).

Meloxicam gehört zu den stark COX-2-selektiven NSAIDs (Kay-Magford 2000). Beim Pferd zeigte Meloxicam eine mit dem Flunixin vergleichbare Wirkung gegen Kolik bedingte Schmerzen und Endotoxämie (Little et al 2007). Die gastrointestinale Verträglichkeit ist dabei wesentlich besser, daher wäre dieses rückblickend zu bevorzugen gewesen.

Der Einsatz von Antibiotika im Rahmen von operativen Eingriffen spielt ebenfalls eine zentrale Rolle, sollte aber kritisch hinterfragt werden. Es müssen nationale und internationale Leitlinien beachtet werden, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten und die Risiken zur Entwicklung von Resistenzen und antibiotika-induzierter Colitis zu reduzieren (Southwood 2006, Weese und Cruz 2009, Verwilghen 2015). Bei als „sauber“ definierten Eingriffen (keine bestehende Infektion, keine Eröffnung des Magen-, Darm-, Respirations- oder Urogenitaltrakts) ist die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe in der Veterinärmedizin umstritten (Southwood 2014, Verwilghen 2015). In der Humanmedizin wird eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen, wenn ein Implantat im Körper verbleibt, bei Eingriffen mit einem dokumentierten Infektionsrisiko > 5%, bei geplanter Eröffnung des Gastrointestinal-, Respirations- oder Urogenitaltrakts („sauber-kontaminiert“), oder wenn die Konsequenzen einer postoperativen Infektion zu hoch wären (Southwood 2006 und 2014).

In Studien, welche die Anzahl der Komplikationen nach elektiven Arthroskopien bei Pferden mit und ohne Antibiotikagabe verglichen, lag die Gelenkinfektionsrate in beiden Vergleichsgruppen bei 0,5% (Borg und Carmalt, 2015). Dem gegenüber steht die Inzidenz von antibiotikainduzierter Colitis von 6,3% (Weese und Cruz 2009). Dieses Ergebnis unterstützt die Forderung nach einer Umsetzung der humanmedizinischen Leitlinien auch in der Pferdechirurgie. Auch die Dosierung und der Verabreichungszeitraum des gewählten Antibiotikums müssen wohlüberlegt sein. Unterdosierungen erhöhen das Risiko für Resistenzenentwicklung und schützen den Patienten unzureichend oder überhaupt nicht. Ein weiterer wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Antibiotikaprophylaxe ist die Verabreichungszeit im Verhältnis zu Operationsbeginn und -dauer. Perioperative Antibiotika (mit Ausnahme von Antibiotika, die langsam über > 30 bzw. > 60 Minuten verabreicht werden müssen) sollten laut den „clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery“ innerhalb von 60 Minuten idealerweise 30 Minuten vor Operationsbeginn intravenös verabreicht werden, sodass bereits zu Beginn der Operation adäquate Arzneimittelkonzentrationen im Gewebe erreicht werden (Bratzler et al. 2013, Southwood 2014).

Eine Kombination aus Penicillin und Gentamicin ist die am häufigsten verwendete Antibiotikaprophylaxe in der Pferde-medicin wobei für das konzentrationsabhängige Antibiotikum Gentamicin intraoperativ ein Verhältnis der maximalen Gewebskonzentration zur minimalen Hemmkonzentration von 10:1–12:1 erreicht werden sollte (Southwood 2006 und 2014, Weese und Cruz 2009). Während Gentamicin eine Halbwertszeit von drei Stunden vorweist, hat das zeit-

abhängige Antibiotikum Penicillin im Pferd nach intravenöser Gabe nur eine Halbwertszeit von 40–50 Minuten. Dies erfordert in Operationen über 100 Min nach erstmaliger Gabe eine Nachdosierung (Weese und Cruz 2009, Freeman et al. 2011). Da die Verabreichung von Penicillin unter Vollnarkose potentiell eine Hypotension verursacht, sollte es nur langsam verabreicht und der Blutdruck während der Gabe kontrolliert werden (Dallap-Schaer et al. 2012). Penicillin ist in Deutschland nicht für die intravenöse Applikation beim Pferd zugelassen. Aus dem Grund wurde im vorliegenden Fall die antibiotische Kombination Amoxicillin-Gentamicin verwendet, da die durchgeführte Krongelenksarthrose ein elektiver Eingriff und somit kein sehr schnelles Anfluten erforderlich war.

Auch die Dauer der Verabreichung perioperativer Antibiotika beim Pferd wird zunehmend kontrovers diskutiert, da entsprechende Studien für die optimale Dauer in der Pferdechirurgie weitgehend fehlen. In vielen Fällen entspricht die Dauer der Antibiotikagabe eher einer therapeutischen als prophylaktischen Indikation. Studien, welche die postoperative Wundinfektionsrate nach Kolik-Operationen bei unterschiedlichem Verabreichungszeitraum von Antibiotika (72 h, 120 h,  $\leq 36$  h,  $> 36$  h) verglichen, konnten jedoch keinen Unterschied in den Infektionsraten nachweisen. Bei normalem postoperativem Heilungsverlauf kann die Dauer der Antibiotikagabe somit auf  $\leq 36$  h reduziert werden (Durward-Akhurst et al. 2013). In der Humanmedizin wird die Antibiotikaprophylaxe auf die einmalige präoperative Gabe (mit intraoperativer Nachdosierung falls nötig) oder eine 24-stündige perioperative Behandlungsperiode limitiert. Da eine primär heilende Wunde ohne Drainage in der Regel als verschlossen und nicht mehr exogen kontaminationsgefährdet gilt (Robert Koch-Institut 2007), sollte dieses Prophylaxe-Regime auch in der Pferdechirurgie anzuwenden sein.

Bei der Colitis des Pferdes muss aufgrund der multifaktoriellen Genese versucht werden, durch verschiedenste Maßnahmen die bestmögliche Prophylaxe für den Patienten im Rahmen operativer Eingriffe zu schaffen.

## Literatur

Arroyo L. G., Sears W., Gomez D. E. (2019) Plasma transfusions in horses with Typhlocolitis/colitis. *Can Vet J.*, 60, 193–196; PMID 31340250

Barton M. H., Parviainen A., Norton N. (2004) Polymyxin B protects horses against induced endotoxaemia in vivo. *Equine Vet. J.* 36, 397–401; DOI 10.2746/0425164044868350

Borg H., Carmalt J. L. (2013) Postoperative septic arthritis after elective equine arthroscopy without antimicrobial prophylaxis. *Vet. Surg.* 42, 262–266; DOI 10.1111/j.1532-95=X.2013.01106.x

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., Weinstein R. A. (2013) American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Surgical Infection Society (SIS), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg. Infect.* 14, 73–156; DOI 10.1089/sur2013.9999

Broun J. E., Corstvet R. E., Stratton L. G. (1979) A study of *Klebsiella pneumoniae* infection in the uterus of the mare. *Am. J. Vet. Res.* 40, 1523–1530; PMID 393145

Bverud V. (2002) *Clostridium difficile* in animals with special reference to the horse – A review. *Vet. Quart.* 24, 203–219, DOI 10.1080/01652176.2002.9695137

Cook V. L., Bliklager A. T. (2015) The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. *Vet. Emerg. Crit. Care* 25, 76–88, DOI 10.1111/vec.12271

Cook V. L., Shults J. J., McDowell M. (2008) Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet. J.* 40, 353–357; DOI 10.2746/042516408X293574

Cook V. L., Shults J. J., McDowell M., Campbell N. B., Davis J. L., Bliklager A. T. (2009) Anti-inflammatory effects of intravenously administered lidocaine hydrochloride on ischemia-injured jejunum in horses. *Am. J. Vet. Res.* 70, 1260–1262; DOI 10.2460/ajvr.70.10.1259

d’Emmanuele di Villa Bianca R., Lippolis L., Autore G., Popolo A., Marzocco S., Pinto L., Sorrentino L. (2003) Dexamethasone improves vascular hyporeactivity induced by LPS in vivo by modulating ATP-sensitive potassium channels activity. *Brit. J. Pharmacol.* 140, 91–96, DOI 10.1038/sj.bjp.0705406

Dallap Schaer B. L., Linton J. K., Aceto H. (2012) Antimicrobial use in horses undergoing colic surgery. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1449–1456; DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.01024.x

Duiward-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. *Vet Rec.* 172, 287; DOI 10.1136/vr.101186

Estell K. E., Joung A., Kozikowski T., Swain E. A., Byrne B. A., Mreilly C., Kass P. H., Aleman M. (2016) Pneumonia caused by *Klebsiella* spp. in 46 Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 314–321; DOI 10.1111/jv.m.13653

Freeman R., Wieling W., Axelrod F. B., Benditt D. G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W. P., Chelimsky T., Cortelli P., Gibbons C. H., Goldstein D. S., Hainsworth R., Hilz M. J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L. A., Levine B. D., Low P. A., Mathias C., Raj S. R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J. M., van Dijk J. G. (2011) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auto. Res.* 21, 69–72; DOI 10.1007/s10286-011-0119-5

Gerhards H. (1983) Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse bei Pferden mit Kolik. *Zbl. Vet. Med. A.* 30, 373–385

Hermann M. (1985) Kolitis X beim Pferd: 9 Fälle. *Schweiz. Tierheilk.* 127, 385–396; DOI 10.5169/seals-592036

Kaur C. P., Vadivelu J., Chandramathi S. (2018) Impact of *Klebsiella pneumoniae* in lower gastrointestinal tract diseases. *Dig. Dis.* 19, 262–271; DOI 10.1111/1751-2980.12595

Knych H. K. (2017) Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 33, 1–15; DOI 10.1016/j.cveq.2016.11001

Kohn C. W. (1982) Acute diarrhea. *Equine medicine and surgery*. Mansmann R. A., McAllister (Hrsg.) 3. Aufl., Bd 1 Verlag Saunders Comp., Philadelphia, London, pp 528–538

Kore A. M. (1990) Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 20, 419–30; DOI 10.1016/s0195-56(90)50036-4

Lee C., Lee J., Park K., Kim Y., Jeong B., Lee S. (2016) Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic, Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front. Microbiol.* 13, DOI 10.3389/fmicb.2016.00895.

Little D., Brown S. A., Campbell N. B., Moeser A. J., Davis J. L., Bliklager A. T. (2007) Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery of ischemia-injured equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 68, 614–624; DOI 10.2460/ajvr.68.6.614

Lohmann K. L., Barton M. H. (2010) Endotoxemia, *Equine Internal Medicine*. Reed S. M., Warwick M. B. Sellon D. C. (Hrsg.) 3. Aufl. Philadelphia, Saunders, 807–823

- Loncaric I., Rosel A., Szostak M. P., Licka T., Allerberger F., Ruppitsch W., Spersger J. (2020) Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Klebsiella* spp. Isolated from Diseased Horses in Austria. *Animals* 10, 333; DOI 10.3390/ani10020332
- MacKay R. J. (1992) Endotoxemia. Current therapy in equine medicine. Robinson N. E. (Hrsg.) 3. Aufl., Verlag Saunders Comp., Philadelphia, London, pp 225–232
- Marshall J. F., Bliklager A. T. (2011) The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. *Equine Vet. J.* 43, 140–144; DOI 10.1111/j.2042-3306.2011.00398.x
- Martini R., Bachman M. (2018) Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 8; DOI 10.3389/fcimb.2018.00004
- Meschter C. L., Gilbert M., Krook L., Maylin G., Corradino R. (1990) The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. *Equine Vet. J.* 22, 255–63; DOI 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04264.x
- Meschter C. L., Gilbert M., Krook L., Maylin G., Corradino R. (1990). The Effects of Phenylbutazone on the Morphology and Prostaglandin Concentrations of the Pyloric Mucosa of the Equine Stomach. *Vet. Pathol.* 27, 244–253; DOI 10.1177/030098589002700405
- Miller J. M., Burch J. E., Anderson L. L., Teigland M. B. (1960) Panel on the diarrhea problem in the horse. *Proc. AAEP.* 6, 81–92
- Monreal L., Villatoro A. J., Monreal M., Espada Y., Angles A. M., Ruiz-Gopegui R. (1995) Comparison of the effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin in horses. *Am. J. Vet. Res.* 56, 1281–1285
- Moore J. N. (1991) Rethinking endotoxaemia in 1991. *Equine Vet. J.* 23, 3–4; DOI 10.1111/j.2042-3306.1991.tb02701.x
- Moore B. R., Hinchcliff K. W. (1994). Heparin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 8, 26–35; DOI 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03192.x
- Müller H. E. (2019) Brand 1 Symbionten und Infektionserreger: Einleitung, Bakterien, Viren, Prionen, homologe und heterologe Krebszellen, Unterpunkt *Klebsiella*, Sämtliche Erreger von Infektionen, Intoxikationen und Parasitosen bei Menschen, Wirbel- und Nutztieren – Epidemiologie, Klinik, Ökologie, Pathogenese, Taxonomie und Therapie. Verlag Dr. Friedrich Pfeil, Hannover, 156
- Murray M. J. (1990) Therapeutic procedures for horses with colitis. *Vet. Med.* 5, 510–518
- Nautrup B., Hörstermann D. (1999) Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 106, 94–100; PMID 10220944
- Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. (2017) *Klebsiella pneumoniae*: A Major Worldwide Source and Shuttle for Antibiotic Resistance. *FEMS Microbiology Reviews* 41, 252–275; DOI 10.1093/femsre/fux013
- Plumb D. C. (2011) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Wiley-Blackwell, Ames (USA), 7. Edition, 1187
- Punsmann S., Hoppe J., Klopffleisch R., Venner M. (2021) Acute interstitial pneumonia in foals: A severe multifactorial syndrome with lungtissue recovery in surviving foals. *Equine Vet. J.* 53, 718–726; DOI 10.1111/evj.13355
- Renninger M., Gerhards H., Lauk H., Pichon S., Scheidemann W. (2019) Retrospektive Untersuchung zur Colitis X beim Pferd-Teil 2: Die Colitis X in der Literatur, Angaben zu Therapie sowie die Suche nach ätiopathogenetischen und potentiellen Prädispositionsfaktoren anhand der Auswertung von 100 eigenen Typhlocolitis-Fällen. *Pferdeheilkunde* 35, 519–520; DOI 10.21836/PEM20190604
- Rooney J. R., Bryans J. T., Doll E. R. (1963) Colitis "X" of horses. *J. Am. Vet. Assoc.* 142, 510–511
- Sanchez L. C. (2017) Inflammatory diseases of the large intestine. *Equine Internal Medicine*. Reed S. M., Warwick M. B. Sellon D. C. (Hrsg.) 4. Aufl. Philadelphia, Saunders, 748–762
- Slone D., Peterson E., Smith, Mathews, Hahn (1993) Behandlung von tragenden Stuten mit Kolik. *Praktische Beobachtungen und ihre Bedeutung*. *Pferdeheilkunde* 9, 171–175; DOI 10.21836/PEM19930304
- Southwood L. L. (2006) Principles of antimicrobial therapy: what should we be using?. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 22, 279–296; DOI 10.1016/j.cveq.2006.04.004
- Tam V. H., Schilling A. N., Vo G., Kabbara S., Kwa A. L., Wiederhold N. P., Lewis R. E. (2005) Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* Sep. 49, 3624–3630; DOI 10.1128/AAC.49.9.3624-3630.2005
- Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M. (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38, 97–120; DOI 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97
- Verwilghen D. (2015) Surgical side infections: What do we know?. *Equine Vet. J.* 47, 753–755; DOI 10.1111/evj.12480
- Wallace J. L., Keenan C. M. (1990), An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in a rat model of colitis. *Am. J. Physiol.* 258, 527–34; DOI 10.1152/ajpgi.1990.258.4.G527
- Weese J. S., Cruz A. (2009) Retrospective study of perioperative antimicrobial use practices in horses undergoing elective arthroscopic surgery at a veterinary teaching hospital. *Can. Vet. J.* 50, 185–188; PMID 192629423
- Wollanke B., Gerhards H. (2003) Unterschiedlich klinische Erscheinungsbilder, Therapie und Prophylaxe der „Colitis X“ des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 19, 59–364; DOI 10.21836/PEM20030404
- Yamada T., Detrich E., Specian R. D., Perry M. A., Sartor R. B., Grisham M. B. (1993) Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by Indomethacin. *Inflammation* 17, 641–662; DOI 10.1007/BF00920471