

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Amöbenruhr

Überarbeite Version Juli 2016

Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Ziele und Kontext

Es ist Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG), mit dieser Leitlinie den Arzt bei seinen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen zu unterstützen. Sie ist in erster Linie gedacht für Ärzte ohne die Zusatzbezeichnung "Tropenmedizin", die differenzialdiagnostisch oder therapeutisch Patienten mit einer Amöbenruhr betreuen. Bei Problemen sollte nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufzunehmen bzw. den Patienten dorthin zu verlegen (www.dtg.org).

Die Fragen der Diagnostik werden im Wesentlichen bezüglich ihrer Therapierelevanz berücksichtigt. Die Maßnahmen zu Herbeiführung des Konsenses sind am Ende aufgeführt.

Allgemeines zur Amöbiasis

Die Amöbiasis ist eine Infektionskrankheit, hervorgerufen durch das Protozoon *Entamoeba histolytica*, das primär den Dickdarm des Menschen besiedelt. Die Amöbiasis kann in unterschiedlichen Verlaufsformen auftreten. Einerseits gibt es asymptomatische Verläufe (bei

etwa 90%), bei denen infizierte Personen den Parasiten mit dem Stuhl ausscheiden ohne Zeichen einer Erkrankung. Andererseits findet man invasive Verläufe, bei denen der Parasit das Darmlumen verlässt, in das Gewebe eindringt und dann zu klinischen Symptomen führt. Neben intestinalen invasiven Verläufen (Amöbenkolitis), können durch hämatogene Streuung in andere Organe auch extraintestinale Manifestationen auftreten, die sich überwiegend in der Leber als Abszesse manifestieren (Amöbenleberabszess). Die Infektion mit *E. histolytica* erfolgt durch die orale Aufnahme infektionstüchtiger, vierkerniger Zysten, die sich im Darm in die teilungsfähigen einkernigen Trophozoiten umwandeln und den oberen Dickdarm besiedeln - die Übertragung ist also abhängig vor allem von hygienischen Bedingungen wie dem Zugang zu Toiletten und der Bereitstellung sauberen Trink- und Brauchwassers. Die invasive intestinale Amöbiasis kann zu einem Spektrum von Symptomen führen. In unkomplizierten Fällen tritt eine mehr oder weniger starke akute Rektokolitis auf. Das resultierende Krankheitsbild wird als Amöbenruhr bezeichnet. Bei Fortschreiten der Erkrankung können schwere Komplikationen auftreten.

Diagnostik

1. Wann sollte eine Diagnostik in Hinblick auf eine Amöbenruhr veranlasst werden?

- **bei jedem Patienten mit blutig-schleimigen Diarrhoen nach Aufenthalt in Tropen oder Subtropen - auch wenn seither Jahre vergangen sind**
- **bei jedem Patienten mit Diarrhoen, wenn andere Erkrankungen, insbesondere solche durch enterotoxische Escherichia coli (ETEC), Salmonellen, Shigellen und Campylobacter ausgeschlossen sind, nach Aufenthalt in Tropen oder Subtropen auch wenn seither Jahre vergangen sind**

Immer zu beachten

Eine Amöbenruhr kann unter der Symptomatik einer Colitis ulcerosa verlaufen. Selten kann eine akute Appendizitis vorgetäuscht werden.

Ausnahmen

In seltenen Fällen kann eine Amöbenruhr auf einer Infektion in Europa, Nordamerika oder Australien beruhen. So wurden z. B. sexuelle Übertragungen berichtet.

Gesunde Zystenausscheider

Wie oben erwähnt verläuft eine Infektion mit *E. histolytica* bei etwa 90% der Menschen asymptomatisch. Wird ein derartiger gesunder Zystenausscheider diagnostiziert (z.B. bei Screening-Untersuchungen nach Tropenaufenthalt), soll eine Therapie mit dem darm-lumenwirksamen Paromomycin erfolgen (s.u.) um eine spätere Invasion der Amöben und damit eine invasive Amöbiasis zu verhindern.

2. Wer kann die Diagnostik durchführen?

Jeder Arzt, der in der Lage ist, Magna-Formen von *Entamoeba histolytica* mikroskopisch zu erkennen (siehe unten „Notwendige Basisdiagnostik“) oder an ein parasitologisch gut ausgewiesenes Labor angeschlossen ist (das Labor sollte an externen Qualitätskontrollen – Ringversuchen - zur parasitologischen Stuhldiagnostik teilnehmen). Bei unklaren Fällen wird die Überweisung an eine tropenmedizinische Einrichtung empfohlen (www.dtg.org)

3. Notwendige Basisdiagnostik

Eine Sicherung der Diagnose ist über folgende Methoden möglich:

- **Direktnachweis in der Mikroskopie im Stuhl oder in Darmbiopsien**

- **Nachweis von Amöbenantigenen im Stuhl mit Immundetektionsverfahren**
- **Nachweis von *E. histolytica*-DNA mittels PCR aus Stuhlproben oder aus Biopsiematerial**

Bei Verdacht auf Amöbenruhr sollte also im Labor angefordert werden:

- eine mikroskopische Stuhluntersuchung (nur sinnvoll, wenn der Stuhl innerhalb von 3 Stunden nativ untersucht werden kann)
- ansonsten ein *E. histolytica*-spezifischer Koproantigen-ELISA
- oder eine Stuhl-PCR auf *E. histolytica*-DNA

Sind Stuhlmikroskopie bzw. Koproantigen-ELISA negativ, ist bei fortbestehendem Verdacht (anhaltende Symptomatik, Ausschluss anderer Erkrankungen) an einen falsch-negativen Testausfall zu denken und die PCR zu veranlassen.

Mikroskopischer Erregernachweis

- *Entamoeba histolytica* lässt sich morphologisch nicht von der apathogenen Spezies wie *Entamoeba dispar* und der nur fakultativ pathogenen Spezies *Entamoeba moshkovskii* abgrenzen. Nur bei Nachweis von Trophozoiten im Stuhl, die Erythrozyten phagozytiert haben ("Magna-Formen") kann die Diagnose einer Amöbenruhr mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. Diese erythrophagen Trophozoiten sind nur im frischen Nativstuhl sicher nachweisbar.
- Werden Amöben mit typischer Morphologie im Stuhl nachgewiesen, die keine Erythrozyten phagozytiert haben ("Minuta-Formen"), ist die Diagnose nicht gesichert, es kann sich auch um eine harmlose Begleitinfektion mit den apathogenen *E. dispar* handeln.
- Die Stuhlmikroskopie weist selbst bei erfahrenerm Personal nur eine Sensitivität von unter 70% auf.

Antigen-Nachweis

- Es ist darauf zu achten, dass nicht alle der angebotenen Koproantigen-ELISA-Teste zwischen *E. histolytica* und *E. dispar* unterscheiden.

- Die Sensitivität dieser Testverfahren liegt etwa im Bereich der Mikroskopie. Auf korrekte Lagerung bzw. Konservierung des Stuhles bei Versand ist zu achten (siehe Herstellerhinweise).

PCR

- Die PCR besitzt die höchste Empfindlichkeit (etwa eine Amöbe pro Gramm Stuhl) und ist den anderen diagnostischen Verfahren somit überlegen. Auch eine Spezies-Differenzierung ist möglich.
- Es sollte Nativstuhl eingeschickt werden.
- Dieses Verfahren sollte nur von parasitologischen Laboratorien durchgeführt werden mit entsprechender Erfahrung in molekularer Diagnostik.

4. Notwendige weitere Diagnostik bei Nachweis einer Amöbenruhr

- Entzündungsparameter im Blut, zur Abschätzung der Krankheitsschwerer und als Verlaufparameter: Blutbild und CRP
- Elektrolyte bei schwerer Diarrhoe
- Blutbild bei länger bestehender blutiger Diarrhoe
- bakteriologische Stuhlkultur zum Ausschluss einer gleichzeitig erworbenen Salmonellose, Shigellose oder Campylobacter-Infektion und eventuell einer E. coli-Infektion

5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

Koloskopie

Koloskopisch lassen sich bei akuter Amöbenruhr in typischen Fällen flache Ulzerationen mit leicht erhabenen Rändern nachweisen. Nur bei schweren Verläufen weist die Mukosa zwischen den Ulzerationen ein Erythem und eine erhöhte Vulnerabilität auf. In sehr schweren Fällen ist die gesamte Schleimhaut entzündet und hämorrhagisch. Koloskopisch lässt sich die Amöbenruhr nicht von anderen entzündlichen oder infektiösen Darmkrankheiten abgrenzen.

Wird eine Koloskopie durchgeführt, sollten Biopsien gewonnen und histologisch sowie mittels PCR auf Amöben untersucht werden (Transport in Formalin 4% für die Histologie und in NaCl oder Ethanol 70% für die PCR).

Oberbauchsonographie und CT

Bei Verdacht auf Darmperforation sollte eine Sonographie und ggf. ein CT erfolgen. Bei Oberbauchschmerzen sollte auch ein gleichzeitig bestehender Amöbenleberabszess ausgeschlossen werden.

6. Überflüssige Diagnostik

- Röntgenkontrastmittel-Untersuchung des Kolons
- Sonographie des Kolons
- Serologische Untersuchungen auf E. histolytica-spezifische Serumantikörper

7. Komplikationen

Gefährliche Komplikationen sind:

- Perforation mit Peritonitis
- Akute nekrotisierende Kolitis
- Toxisches Megakolon

Die Perforation äußert sich meist in einer langsam zunehmenden Peritonitis ("slow leakage"), seltener als akutes Abdomen oder durch massive Blutung. Häufig ist freie Luft unter dem Zwerchfell das erste Zeichen dafür, dass eine Perforation stattgefunden hat. Die Perforation ist eine seltene Komplikation der Amöbenruhr, die in weniger als 1% der Fälle auftritt. Patienten mit nekrotisierender Kolitis sind schwer krank, haben Fieber, blutige Durchfälle und ein akutes Abdomen. Das toxische Megacolon tritt bei etwa 0,5% der Patienten auf, insbesondere unter einer Corticosteroidbehandlung. Der Zustand des Patienten verschlechtert sich innerhalb weniger Stunden, mit gespanntem Abdomen, Hypoperistaltik und Schocksymptomatik. Die Diagnose ergibt sich aus der Bildgebung, die die stark aufgeblähten Kolonkonturen zeigt, eventuell ist intramural Gas nachweisbar.

Therapie

1. Einordnung in Therapiegruppe

Grundsätzlich wird die Therapie medikamentös durchgeführt

2. Notwendige Therapie

Empfehlung:

Eine Amöbenruhr wird mit Metronidazol behandelt. Andere Nitroimidazole sind ebenfalls möglich, bieten aber keine Vorteile. Die Therapie sollte im Allgemeinen intravenös begonnen werden.

Metronidazol ist nicht ausreichend wirksam gegen alle Formen der Amöben im Darmlumen. Diese können auch dann noch vorhanden sein, wenn sie bei einer parasitologischen

Stuhluntersuchung nicht mehr nachweisbar sind. Daher muss immer eine Nachbehandlung mit einem Darmlumen-wirksamen Medikament erfolgen. In einer vergleichenden Untersuchung hat sich hierbei das Paromomycin (z.B. Humatin®) dem Diloxanid-furoat (z.B. Furamide®) überlegen gezeigt.

Dosierung:

Metronidazol **3 x 10 mg/kg/Tag (max. 3 x 800mg) i.v. oder oral über 10 Tage**

anschließend Behandlung einer evtl. noch bestehenden Darmlumen-Infektion:

Paromomycin **3 x 500 mg/Tag oral über 9-10 Tage**

Hinweise zu den Medikamenten:

Metronidazol

- Pharmakokinetik: vorwiegender Abbau über die Leber, daher muss die Dosis des Metronidazols bei schwerer Leberinsuffizienz reduziert werden
- Nebenwirkungen: Kopf- und Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, metallischer Geschmack; Alkohol-Unverträglichkeit; selten periphere Neuropathie, Ataxie oder andere ZNS-Nebenwirkungen (extrem selten)
- Kontraindikationen: 1. Trimenon einer Schwangerschaft (bei invasiver Amöbiasis kann ggf. in Kenntnis des Risikos trotzdem behandelt werden)
- Wechselwirkungen: Halbwertszeit bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital verkürzt; Cimetidin erhöht Metronidazol-Blutspiegel; Wirkung oraler Antikoagulantien kann potenziert werden
- Resistenzen: Mit Resistenzen der Amöben gegen Nitroimidazole ist bisher nicht zu rechnen.

Paromomycin

- Pharmakokinetik: Paromomycin ist ein Aminoglycosid-Antibiotikum. Die Resorption ist nach oraler Gabe sehr gering.
- Nebenwirkungen: Es können geringe gastrointestinale Störungen auftreten, sehr selten Ototoxizität

- Kontraindikationen: Eradikationstherapie sollte nicht in der Schwangerschaft erfolgen (die Schwangere sollte jedoch auf das Risiko hingewiesen werden in der Folge eine invasive Erkrankung zu entwickeln und sollte auf jeden Fall nach der Schwangerschaft zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt werden).

3. Überwachung unter laufender Therapie

Klinische Kontrollen:

- Allgemeinzustand, Diarrhoefrequenz

Labortechnische Kontrollen:

- Entzündungsparameter, Blutbild: je nach Zustand des Patienten
- E. histolytica im Stuhl mittels Kopro-Antigen-ELISA oder PCR nach Abschluss der gesamten Therapie: wenn weiterhin nachweisbar, Kontakt mit Tropenmediziner aufnehmen

4. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

Flüssigkeitssubstitution bei Exsikosezeichen

5. Nicht generell empfohlene Therapie

- Probiotika

- Das antiparasitäre Medikament Nitazoxanide hat sich in einigen kleineren Studien als wirksam erwiesen – Nitazoxanide ist aber in Deutschland nicht zugelassen und außerdem sehr teuer.

6. Wann stationär, wann ambulant

Diese Frage richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten und der Risikoeinschätzung hinsichtlich möglicher Komplikationen. Bei schweren Verläufen sollte ein Tropenmediziner konsultiert werden.

7. Besondere Patientengruppen

Besonderheiten bei Kindern

Die Therapie sollten lediglich in der Dosierung angepasst durchgeführt werden, ansonsten wie bei Erwachsenen:

- Metronidazol: 35 - 50 mg/kg pro Tag in 3 ED über 7-10 Tage
- Paromomycin: 25 – 30 mg/kg KG in 3 ED über 9 Tage

Besonderheiten bei Schwangeren

Die Amöbenruhr ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, deshalb kann eine Behandlung auch in der Schwangerschaft indiziert sein. Abhängig von der Phase der Gravidität, sollte z.B. eine Therapie mit 5-Nitroimidazole nicht durchgeführt werden. Eine Therapieentscheidung sollte hier immer individualisiert durchgeführt werden und interdisziplinär besprochen werden. Die Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung wird empfohlen.

Verfahren der Konsensbildung

Ziele der Leitlinie, Adressaten (Anwenderzielgruppe)

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von Patienten mit Amöbenruhr in Deutschland zu verbessern. Die DTG ist sich dabei bewusst, dass derartige Leitlinien nicht allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Die Leitlinie ist deshalb als solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die selbständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinie wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt und genehmigt.

Mitglieder sind: Gerd Burchard, Hamburg (Vorsitzender); Gerhard Boecken, Berlin; Torsten Feldt, Düsseldorf; Martin Grobusch, Amsterdam; Thomas Junghanss, Heidelberg; Benno Kreuels, Hamburg; Arne Kroidl, München; Inge Kroidl, München; Joachim Richter, Berlin; Camilla Rothe, Hamburg; Benjamin Schleenvoigt, Jena; Stefan Schmiedel, Hamburg; Sophie Schneitler, Leipzig; Florian Steiner, Berlin; August Stich, Würzburg; Hinrich Sudeck, Hamburg; Sabine Walter, Accrah. Als externer Berater hat mitgewirkt E. Tannich (Hamburg). Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen. Die Interessenkonflikte wurden anhand des aktuell gültigen Formblatts der AWMF dargelegt und liegen dem Koordinator vor. Eine tabellarische Zusammenfassung wird als Zusatzdokument publiziert.

Methodisches Konzept

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Expertengruppe). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus den unten genannten Gründen ist eine S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten. Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische Evidenzrecherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu den meisten Fragestellungen gibt keine oder nur wenige gute, kontrollierte Studien. Die meisten Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar. Viele parasitäre Erkrankungen werden relativ selten in Industrienationen importiert, so dass hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Es ist somit nicht verwunderlich, dass es international kaum Leitlinien zu parasitären Erkrankungen gibt.

Internationale Leitlinien

Eine Cochrane-Analyse zur Therapie der Amöbenkolitis liegt vor und wurde berücksichtigt (Gonzales et al., 2009).

Methodik der Literaturrecherche und Bewertung der Literatur

Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in Medline und im Cochrane-Register. Es gab keine Sprachbegrenzung. Es wurde kein Zeitraum für die Publikationen festgelegt.

Grundlage der Empfehlungen

Zur Therapie der Amöbenkolitis liegt eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2009 vor (Gonzales et al 2009), eingeschlossen wurden hier 37 Studien publiziert bis 2008 mit 4487 Patienten. Ein wesentlicher Kritikpunkt an dieser Analyse ist, dass ältere Studien eingeschlossen wurden, bei denen die Diagnose der Amöbiasis nur auf dem mikroskopischen Nachweis von *E. histolytica* beruhte – wie oben ausgeführt ist eine sichere Abgrenzung von den apathogenen *E. dispar* aber nicht möglich. Weiterhin wurde vorwiegend verglichen Metronidazol gegen andere

Medikamente, nicht aber die Kombination Metronidazol + Paramomycin (zur Vermeidung von Rezidiven, s.u.) gegen andere Kombinationen. Die Cochrane-Analyse ergab einen Vorteil von Tinidazol gegenüber Metronidazol hinsichtlich eines klinischen Therapieversagens bzw. eines Rückfalls 15-60 Tage nach Therapieende (RR 0.28, 95% CI 0.15 - 0.51), keinen Unterschied hinsichtlich parasitologischen Versagens, und einen Vorteil des Tinidazol in Hinblick auf die Nebenwirkungen (RR 0.65, 95% CI 0.46 - 0.92), Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, metallischer Geschmack und *abdominal discomfort*. Eine erneute Literatursuche ergab jetzt (7/2016) keine neuen Publikationen von klinischen Studien mit Nitroimidazolen.

Mit Nitazoxanide liegt lediglich eine kleine Placebo-kontrollierte Studie aus Ägypten vor (34 Patienten in der Verum-Gruppe vs. 30 Patienten in der Placebo-Gruppe)(Rossignol et al. 2007). Weiterhin liegt vor eine kleine Studie zur zusätzlichen Gabe von *Saccharomyces boulardii* zum Metronidazol (insgesamt 50 Kinder) (Dinleyici et al. 2009). Wegen der insgesamt eingeschränkten Datenlage werden diese beiden Studien zwar registriert, können aber nicht Eingang finden in generell gültige Therapieempfehlungen.

Zusammenfassend wird in dieser Leitlinie Metronidazol als Mittel der Wahl empfohlen, trotz der o.g. Datenlage mit Nachweis möglicher leichter Vorteile des Tinidazol, dies ist folgenden Gründen geschuldet:

- Tinidazol ist in Deutschland nicht zugelassen
- wg. der o.g. methodischen Probleme bei den Studien in der Cochrane-Analyse.

In früher berichteten Einzelfällen wurden (auch bei Amöbenleberabszess) nach mehrtägiger Behandlungsdauer mit Metronidazol gelegentlich Therapieversager beschrieben (z.B. Weber 1971, Griffin 1973, Stillman et al. 1974, Henn und Collin 1975, Bauer et al. 1981). Retrospektiv scheint ein Teil dieser Therapieversager auf persistierende Trophozoiten oder Zysten im Darmlumen zurückzuführen zu sein (Molinié et al. 1980, Irusen et al. 1992), da im Lumen des Kolons keine ausreichenden Metronidazol-Spiegel erreicht werden (Lau et al. 1992). Daher wird allgemein empfohlen, eine Therapie mit einem Darm-lumenwirksamen Medikament anzuschließen. In einer vergleichenden Studie war hier Paramomycin besser wirksam als Diloxanid-Furoat (Blessmann et al. 2002).

Finanzierung

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert.

Erstellungs- und Überprüfungsdaten

Erstellungsdatum: 10/2000

Letzte Überarbeitung: 7/2016
Überprüfung geplant: Ende 2019

Literatur

Bauer, A.G.C., Schalm, S.A.W., Stuiver, P.C. Failure of conventional treatment to prevent relapse of hepatic amoebiasis. *Neth. J. Med.* 1981; 24, 6-9

Blessmann J, Tannich E: Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1384

Cooper CJ, Fleming R, Boman DA, Zuckerman MJ. Varied Clinical Manifestations of Amebic Colitis. *South Med J.* 2015;108:676-81

Dinleyici EC, Eren M, Yargic ZA, Dogan N, Vandenplas Y. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:953-5.

Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006085.

Griffin, F.M. Failure of metronidazole to cure hepatic amebic abscess. *N Engl J. Med* 1973; 288, 1397

Henn, R.M., Collin, D.B. Amebic abscess of the liver. Treatment failure with metronidazole. *JAMA* 1975; 224, 1394-1395

Irusen, E.M., Jackson, T.F.H.G., Simjee, A.E. Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess: prevalence, response to therapy, and pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 1992; 14, 889-893

Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, Wilkes L, Danziger LH. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 23:328-64.

Molinié, C., Daly, J.-P., Essioux, H., Burlaton, J.-P., Bernard, J., Lesbordes, J., Laverdant, C. Rechutes tardives d'amibiases hépatiques initialement guéries par le métronidazole: 2 cas. *Ann Méd Interne* 1980; 131, 343-345

Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:1025-31

Stillman, A.E., Alvarez, V., Grube, D. Hepatic amebic abscess unresponsive to combination of metronidazole and surgical drainage. *JAMA* 1974; 229, 71-72

Weber, D.M. Amebic abscess of liver following metronidazole therapy. *JAMA* 1971; 216, 1339-1340