

Clioquinol

Synonym:

5-Chlor-7-Jod-8-Chinolinol

Handelspräparate:

Lohmann:

Clioquinol

Wolff:

Linola-sept Emulsion (Ö/W)

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Dieses seit 1896 angewandte Chemotherapeutikum gehört zu den antibakteriell und antimykotisch wirksamen Substanzen mit breitem Keimspektrum.

Der antimikrobielle Wirkungsmechanismus des Clioquinol basiert auf der Hydroxychinolinolgruppe am C-8-Atom, wobei sich mit Schwermetallen Chelate bilden.

Clioquinol dringt nach Bildung eines lipophilen Chelates durch die Zellmembran von Bakterien und Pilzen, so daß intrazellulär durch Bindung an Sulfhydrylgruppen wichtige Enzyme gehemmt werden. Das führt zur Unterbindung des Keimwachstums. Jegliche Veretherung der Phenolgruppe mit einer Alkyl-Gruppe verhindert die Chelatbildung, woraus eine Unwirksamkeit des Clioquinols resultiert.

Das beschriebene Wirkungsspektrum umfaßt undifferenziert eine Vielzahl von Bakterien, Pilzen und Protozoen. Dabei werden sowohl wachstumshemmende als auch keimabtötende Wirkungen angenommen.

Bakterien:	Staphylokokken
	Streptokokken
	Escherichia coli
	Shigellen
	Bacillus subtilis
	Salmonellen
	Bordetella pertussis
	Pneumokokken
	Vibrio el tor
	Lactobacillus acidophilus
	Pseudomonas aeruginosa (mit Einschränkung)
	Proteus vulgaris
Pilze:	Trichophyton spp.
	Candida albicans (bei Verwendung ohne Zinkzugabe)
Protozoen:	Saccharomyces cerevisiae
	Aspergillus niger
	Trichomonas vaginalis
	Trichomonas foetus
	Entamoeba histolytica

Stoffwechselverhalten:

Nach oraler Einnahme von 30 mg C¹⁴-Clioquinol werden für den Menschen beträchtliche enterale Resorptionsquoten von 52,4 bis 92,9 % mitgeteilt. Bei topischer Applikation einer 3%igen Creme wurden 1,2 bis

Medikamente

3,6% der Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden im Urin gefunden, bei einer Suspension beträgt die Resorption 50 bis 47%. 2 Stunden nach Applikation einer 3%igen Salbe betrug der Plasmaspiegel 0,37 bis 0,56 Jlg/ml (2 E). Innerhalb von 12 Stunden wurden 40% der 3%igen Creme resorbiert. Unter einem Okklusivverband ist eine höhere Absorption zu erwarten. Vor allem bei Langzeitanwendung und vorgeschädigter Haut können durch die kutane Resorption evtl. toxische Serumkonzentrationen resultieren.

Nach einer oralen Dosis von 30 mg/kg KG C^{14} -Clioquinol wurden beim Hund im Plasma 6 mg/l als Summe von Clioquinol plus Metabolit nach zwei Stunden gefunden. Die Radioaktivität nahm dann rasch in den acht folgenden Stunden ab. Dabei wurde die Halbwertszeit für die Radioaktivität mit zehn Stunden angegeben. Bei täglicher Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht über 7 Tage fand sich beim Hund kein Anhalt für eine Kumulation anhand der untersuchten Blutproben.

Die Proteinbindung von Clioquinol und/oder Metabolit wurde nach oraler Verabreichung von 30 mg/kg beim Hund mit ca. 40% bestimmt. Proteingebundenes Jod (PBJ) als indirekter Hinweis für Clioquinol oder jodhaltige Metaboliten ändert sich in Abhängigkeit von Dosis oder Behandlungsdauer.

Clioquinol oder Metaboliten werden beim Hund nach einmaliger oraler Gabe von 30 mg C^{14} -Clioquinol in Leber und Niere angereichert, nicht dagegen in den anderen untersuchten Organen, z.B. ZNS, Herz, Lunge, Schilddrüse. Dieses Verteilungsmuster ändert sich auch nach siebentägiger oraler Gabe der gleichen Dosis nicht. Bei der Ratte fand sich hingegen im Vergleich zum Plasma eine beträchtlich höhere Menge in der Schilddrüse.

Clioquinol wird nach Konjugation mit Glukuronsäure zu 96 bis 99% über die Niere ausgeschieden. Eine Dejodierung scheint ebenfalls zu erfolgen.

Indikation:

Antiseptikum zur Anwendung bei infizierten Hauterkrankungen.

Kontraindikationen:

Jodüberempfindlichkeit, manifeste Hyperthyreose, kompensierte autonome Adenome der Schilddrüse, dekomensierte Herzinsuffizienz, Tuberkulose, Einschränkung der Leberfunktion, Niereninsuffizienz.

Toxizität:

Die LD_{50} beträgt 175 mg/kg KG für das Meerschweinchen und 400 mg/kg KG für den Hund.

Leberschäden wurden bei akuter Intoxikation mit Clioquinol beim Menschen mitgeteilt. Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Auch die neurotoxischen Wirkungen von Clioquinol, wie motorische Störungen, vorübergehende Amnesie und die subakute myelo-optische Neuropathie, lassen sich durch die wenigen bekannten Daten nicht erklären.

Es liegen keine Untersuchungen zur Mutagenität, Teratogenität und Cancerogenität vor.

Nebenwirkungen:

Allergische Hautreaktionen, Eosinophilie, anaphylaktischer Schock, Haarausfall, Haarverfärbung (sog. red hair), Polyneuropathie, Optikusschäden, thyreotoxische Krise.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Wegen der toxischen, u.a. der neurotoxischen Nebenwirkungen von Clioquinol und da weder Tierversuche zur Reproduktionstoxizität noch Erfahrungen beim Menschen über die Sicherheit einer Anwendung von Clioquinol bei Schwangeren vorliegen, ist die Anwendung von Clioquinol während der Schwangerschaft nicht indiziert. Zum Übertritt in die Muttermilch liegt kein Erkenntnismaterial vor.

Literatur:

- BAJOGLI, M.: Gross Hematuria Of Newborns and Infants Induced by Quinone and 8-Quinolol (Mexaform). Eur. J. Pediatr. 138: 359-360 (1982)
BANDMANN, H.J., SPEER, U.: Red Hair after application of Chinoform. Contact Dermatitis 10: 113 (1984)
BANDMANN, H.J.: Ekzematogene. Fortschr. prakt. Dermatolog. Venerolog. 8: 119-127 (1976)
BAUMGARTNER, G., GAWEL, H.E., PALLIS, C.A., CLIFFORD, F., SCHAUMBURG, H. H., THOMAS, P.K., WADIA, N.H.: Neuroto-

- xicity of halogenated Hydroxyquinolines: Clinical Analysis Of Cases Reported Outside Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 42: 1075–1083 (1979)
- BAUMGARTNER, G.: Neurotoxicity Of Halogenated Hydroxyquinolines. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 47: 100 (1984)
- BHASIN, D. K., RAINA, R., MEHTA, S. R., ARORA, M. M. L.: Assessment of Neurotoxicity of Clioquinol (Enterovioform) by Visual Evoked Potentials (A Preliminary Communication). *Indian J. Gastroenterol.* 4: 165–166 (1985)
- BILLAND, O.: A Neurological Evaluation of Purported Cases of S M O N in Sweden. *Acta Neurol. Scand.* 70 (Suppl. 100): 165–169 (1984)
- BLUM, G., BRAND, P. H.: Indikationsbereich und therapeutischer Wert kombinierter Anwendungsformen des Flumethasonipivalats mit dem Antimikrobikum Vioform. *Ther. Umsch.* 23: 318–322 (1966)
- BOWMAN, RAND: Textbook of Pharmacology, 2nd Edition.
- BRACK, A.: Antimikrobielle Wirkung von 8-Hydroxychinolin-Derivaten, besonders von einigen neuen Estern. *Arzneimittel-Forsch.* 12: 133–134 (1962)
- BRACK, A.: Synergismus der bakteriostatischen und fungostatischen Wirkung bei Kombinationen von Hydroxychinolin- mit Hydroxychinaldin-Derivaten. Aus den Pharmazeutischen Forschungs-Laboratorien der Sandoz AG Basel (Schweiz). 12. Jg. 144–148, Heft 2
- CLIFFORD, F.: Clioquinol. *Prog. Clin. Biol. Res.* 214: 323–330 (1986)
- CLIFFORD, R., GAWEL, M.: Clioquinol Neurotoxicity: An overview. *Acta Neurol. Scand.* 70 (Suppl. 100): 137–145 (1984)
- D'ARCY, P. F., GRIFFIN, J. P.: Iatrogenic Diseases. Third Edition, Oxford Medical Publications. Oxford University Press pp. 23: 559, 604–612, 121: 683–684 (1986)
- DEGEN, P. H., MOPPERT, J., SCHMID, R., WEIRICH, E. G.: Percutaneous Absorption of Clioquinol (Vioform). *Dermatologica* 159: 295–301 (1979)
- DERAKHSHAN, I., FOROUGH, M.: Progressive visual loss after eight years on Clioquinol. *Lancet* I: 715 (1978)
- DUKES: Clioquinol and Hair Discoloration. *Side effects of Drugs Annual* 9: 143–144 (1985)
- ECKARD, R.: Untersuchungen zur cutanen Resorption von 5-Chlor-7-Jod-8-Hydroxychinolin. BGA-Unterlagen S. 0236–0262
- Editorial: Dermatitis from Applied Medicaments. *Br. Med. J.* I: 250 (1973)
- Editorial: Idiosyncratic Neurotoxicity: Clioquinol and Bismuth. *Lancet* I: 857 (1980)
- Editorial: More on S M O N. *Lancet* II: 1244 (1971)
- EGASHIRA, Y., MATSUYAMA, H.: Subacute Myelo-Optica-Neuropathy (S M O N) in Japan. *Acta Pathol. Jpn.* (Suppl. 1): 101–115 (1980)
- FISCHER, T.: On 8-Hydroxyquinoline-Zinc oxide Incompatibility. *Dermatologica* 149: 129–135 (1974)
- FISCHER, T.: Skin Absorption of 8-Hydroxyquinolines. *Lancet* I: 603 (1977)
- FRIDERICH, H.: Die Behandlung infizierter oder infektionsbedrohter entzündlicher Dermatosen mit Vioform-Kombinationen des Locacorten. *Med. Welt* 2251–2255 (1966)
- GOTO, M., AKAHANE, K., KATO, K., FUKUDA, H.: Impairment Of Visual System Of Beagles Orally Ingesting Clioquinol. *J. Toxicol. Sci.* 7: 19–25 (1982)
- GOTO, M., AKAHANE, K., ONO, H., KANEKO, T., FUKUDA, H., TAMURA, Z.: Deterioration Of Spinal Reflex In Beagles Orally Ingesting Clioquinol. *J. Toxicol. Sci.* 7: 1–12 (1982)
- GÖTZ, H.: Hinweis zur Therapie mit Linola-Vioform. Essen, 1978 (Mitteilung an die Firma). Hautärztliches Gutachten, Essen (1983)
- Harrison's Principles of Internal Medicine. 8th Edition. Thyrotoxicosis and Heart failure. McGraw/Hill New York 1182–1183 (1977)
- HEYWOOD, R., CHESTERMAN, H., WORDEN, A. N.: The Oral Toxicity of Clioquinol (5-Chloro-7-Iodo-8-Hydroxyquinoline) in Beagle Dogs. *Toxicology* 6: 41–46 (1976)
- JACK, D. B., RIESS, W.: Pharmacokinetics of iodochlorohydroxyquine. *J. Pharm. Sci.* 62: 1929–1932 (1973)
- KAESER, E. H.: Transient global amnesia due to Clioquinol. *Acta Neurol. Scand.* 70 (Suppl. 100): 175–179 (1970)
- KAISER, H. J., KUNZE, J.: Antimikrobielle Lokalthherapie: Zur Wirksamkeit von Clioquinol und Tribromphenolbismut-Zinkoxid-Zubereitungen. *Fortschr. Ther.* 100: 1265–1267 (1982)
- KERO, M., HANNUKSELA, M., SOTHMAN, A.: Primary irritant dermatitis from topical Clioquinol. *Contact Dermatitis* 5: 115–117 (1979)
- KLEIN, E.: Hyperthyreose nach Mexaform. *Dtsch. Med. Wschr.* 95: 2047 (1970)
- LIEWENDAHL, K.: Binding of Jodochloroxyquinoline to Serum Proteins. *Arzneim. Forsch.* 18: 499–500 (1968)
- MAMOLI, B., THALER, A., HEILIG, P., SIAKOS, G.: Subakute Myelo-Optico-Neuropathie (S M O N) nach Clioquinol-Medikation. *J. Neurol.* 209: 139–147 (1975)
- MARTIN-SCOTT, I.: Vioform in the Treatment of Skin Diseases. *Br. Med. J.* I: 837–840 (1949)
- MARTINDALE: Clioquinol (B.P.). *Pharmacopoeias*, 28th Edition 1982
- NARONGSAK, C., TESPRATEEP, T., LOYPETJRA, P., PICHACHARNAROG, A.: Urinary Bladder Effects After Oral Dosages Of The Antidiarrhoeal Drug (Clioquinol, Phanquinone, Oxyphenonium Bromide) in Experimental Dogs. *J. Med. Ass. Thailand* 68: 640–653 (1985)

Medikamente

- NORMAN, A.D., PHATAK, N.M., ZENER, F.B.: Iodochlorhydroxyquinoline and diiodohydroxyquinoline: Animal Toxicity and Absorption in Man. *Am. J. Trop. Med.* 24: 29–33 (1944)
- OVERTON, J.: The topical use of vioform in dermatology. *Br. Med. J.* I: 840 (1949)
- PEVNY, I., SCHELLENBERG, J.: Sensibilisierungen und Gruppensensibilisierungen durch Chinolinderivate. *Hautarzt* 22: 13–18 (1971)
- RICOY, R.J., ORTEGA, A., CABELLO, A.: Subacute Myelo-Optic Neuropathy (SMON). First Neuro Pathological Report Outside Japan. *J. Neurol. Sci.* 53: 241–251 (1982)
- Rote Liste 1999
- RUDAKI, E., ZAKRZEWSKI, Z., KLENIEWSKA, D., PIETURA, A.: Häufigkeit der Kontaktallergie auf Lokaltherapeutika im Lichte ihrer Anwendung bei der Individualrezeptur. *Dermatolog. Mschr.* 161: 462–465 (1975)
- SACKMANN, W., KRADOLFER, F.: Antibakterielles Spectrum und Beeinflussung der Darmflora von Ratten durch Jodchloroxychinolin. Phenanthrolinchinon und deren Kombination (Mexaform). *Zbl. Bakteriell. Parasitenk. Infekth. Hyg.* 181: 539–550 (1961)
- SCHERRER, M., KNÜSEL, F., WEIRICH, E.G.: Zur Kenntnis der antimikrobiellen Aktivität von Breitspektrum-Antimikrobika unter besonderer Berücksichtigung der Salicylsäure. *Mykosen* 14: 323–334 (1971)
- SCHMID, K., KRINKE, G., FRÜH, F., KERBERLE, H.: Studies of the Distribution and Excretion of Clioquinol in the Animal. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 23: 1560–1566 (1973)
- SKOG, E.: Systemic Eczematous Contact-type Dermatitis induced by Iodochlorhydroxyquin and Chloroquine Phosphate. *Contact Dermatitis* 1: 187 (1975)
- SOESMAN-VAN WAADENOIJEN KERNEKAMP, A., VAN KETEL, W.G.: Persistence of patch test reactions to Clioquinol (Vioform) and cross-Sensitization. *Contact Dermatitis* 6: 455–460 (1980)
- STURTEVANT, F.M.: Zinc Deficiency, Acrodermatitis Enteropathica, Optic Atrophy Subacute Myelo-Optic Neuropathy, and 5,7-Dihalo-8-Quinolinols. *Pediatrics* 65: 610–613 (1980)
- TATEISHI, J., KURODA, S., SAITO, A., OTSUKI, S.: Myelo-Optic Neuropathy Induced by Clioquinol in Animals. *Lancet* II: 1262–1264 (1971)
- THOMAS, P.K., BRADLEY, D.J., BRADLEY, W.A., DEGEN, P.H., KRINKE, G., MUDDLE, J., SCHAUMBURG, H.H., SKELTON-STROUD, P.N., THOMANN, P., TZEDELAKIS, E.: Correlated Nerve Conduction. Somatosensory Evoked Potential And Neuropathological Studies In Clioquinol And 2,5-Hexanedione Neurotoxicity In The Baboon. *J. Neurol. Sci.* 64: 277–295 (1984)
- TJÄLVE, H.: The aetiology of SMON may involve an interaction between Clioquinol and environmental metals. *Medical Hypotheses* 15: 293–299 (1984)
- UPJOHN, A.C., GALBRAITH, H.J.B., BETHEL, S.: Raised serum protein-bound iodine after topical Clioquinol. *Postgrad. Med. J.* 47: 515–516 (1971)
- WORDEN, A.N., HEYWOOD, R.: Clioquinol Toxicity. *Lancet* I: 212 (1978)