

### Indicator voor:

---

Triclosan is een krachtige en veel gebruikte bacteriedodende en schimmelwerende stof die als ontsmettings- en bewaarmiddel in heel wat producten intensief gebruikt wordt; Bijvoorbeeld in cosmetica (deodorants, zepen, shampoos, make-up, tandpasta) schoonmaakproducten, verpakkingsmaterialen voor voedsel, mondhygiëne producten, schoenen, tapijten, textielstoffen (kousen en ondergoed), enz. Een mogelijk afbraakproduct van triclosan is chloordioxine. Triclosan vertoont structurele gelijkenissen met niet-planaire, orto-PCBs. De stof wordt moeilijk afgebroken in het milieu. Het wordt in vele middens terug gevonden, waaronder waterzuiveringstations en meren.

Triclocarban wordt vooral gebruikt in harde zepen en deodorants (antibacterieel tegen gram negatieve bacteriën).

Triclocarban en de aanverwante stof 3-trifluoromethyl-4,4'-dichlorocarbanilide (of TFC) behoren tot de carbaniliden

### Productievolume:

---

Triclosan of 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (CAS 3380-34-5): 100 tot 1000 ton/jaar in EU (Duitsland) (ECHA)

Triclocarban of 3,4,4'-trichloro-carbanilide (CAS 101-20-2): 10 tot 100 ton/jaar in EU (Zweden) (ECHA)

### Wetgevend kader:

---

Verordening (EG) nr. 1223/2009: In de Europese Unie is de maximaal toegelaten concentratie van triclosan in cosmetische producten 0,3%.

2014/227/EU: Uitvoeringsbesluit van de commissie betreffende de niet-goedkeuring van bepaalde in biociden aanwezige werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad. OJ L 124, 25.4.2014, p. 27-29

*Triclosan is niet meer toegestaan in volgende productsoorten: Productsoort 2: Desinfecteermiddelen en algiciden die niet rechtstreeks op mens of dier worden gebruikt; Productsoort 7: Filmconserveringsmiddelen; Productsoort 9: Conserveringsmiddelen voor vezels, leer, rubber en gepolymeriseerde materialen*

### Classificatie ECHA

Skin Irr. 2, Eye Irr. 2, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1  
GSH07, GHS09, Wng

Hazard: H 315 en H 319 (Irriterend voor de ogen en de huid), H 400 en H 410 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)



### Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

De stoffen kunnen opgenomen worden via de huid, door inademing en via de spijsvertering (Toxicological Evaluation Triclosan, U.S. Food & Drug Administration, 2008; Calafat et al., 2008)

### (Hoog) blootgestelde groep:

Algemene bevolking

### Verwachte gezondheidseffecten:

- Triclosan heeft een inhiberend effect op de inductie van borstklierkanker door methylnitrosourea bij muizen (Lu et al., 2005).
- Recente toxicologische tests wijzen op teratogene activiteit van triclosan in zebravissen (Oliveira et al., 2009). Triclosan concentraties van 0,1 tot 0,3 micromolair bleken sterk genotoxisch in vitro in hemocyten van Zebra mossels (Binelli et al., 2009a; 2009b) en ook op C. ehrenbergii algen (Ciniglia et al., 2005).
- Hormoonverstorend: triclosan vertoonde een zwakke agonistische of antagonistische activiteit op de AhR receptor in in vitro receptor-gebaseerde bioassay tests. Triclosan vertoonde antagonistische activiteit op zowel de Estrogen als de Androgen receptor, verhoogde de binding van [(3)H]ryanodine op de RyR1 receptor en verhoogde de [Ca(2+)] cytosol concentratie in primaire skeletale myotubes in rust (Ahn et al., 2008). Meest zorgwekkend is vermoedelijk dat triclosan intrinsieke oestrogene en androgene activiteit heeft in een serie in vitro tests, activiteit die de hormoonverstorende effecten

## Verzorgingsproducten

beschreven in aquatische populaties kan verklaren en mogelijk tot gezondheidseffecten zou kunnen leiden bij de mens (Gee et al., 2008). Triclosan verdrong [(3)H]oestradiol van de oestrogen receptors (ER) van MCF7 menselijke borstkankercellen en van recombinante humane ER alpha/ER beta receptor. Bij 10(-5) molair inhibeerde triclosan volledig de inductie van het oestrogen-responsive ERE-CAT reporter gen in MCF7 cellen door 10(-10) molair 17beta-oestradiol en de stimulatie van de groei van MCF7 menselijke borstkankercellen door 10(-10) molair 17beta-oestradiol. Op zichzelf stimuleerde 1 micromolair triclosan de groei van MCF7 cells gedurende 21 dagen. Triclosan vertoonde ook androgene activiteit. Het verdreef [(3)H]testosterone van het ligand bindend domein van de rat androgeen receptor (AR). Triclosan was in staat de inductie te inhiberen van het "androgen-responsive LTR-CAT reporter" gen in S115 muis borsttumorcellen door 10(-9) molair testosterone en in T47D humane borstkanker cellen door 10(-8) m testosterone bij respectievelijk concentraties van 10(-7) m and 10(-6) m. Aan 2 x 10(-5) m antagoniseerde Triclosan de stimulatie van de groei van S115+A muis borsttumorcellen door 10(-9) molair testosterone (Gee et al., 2008).

- Triclosan heeft ook andere biologische effecten waarvan het belang voor de gezondheid niet gemakkelijk in te schatten zijn. Het inhibeert carboxylesterasen (Morisseau et al. 2009) en activeert de menselijke pregnane X receptor (PXR) (Jacobs et al., 2005). Deze receptor speelt een zeer belangrijke rol bij de inductie van enzymen betrokken bij het metabolisme van steroidhormonen en bij het metabolisme van xenobiotica, onder meer door de inductie van het CYP3A enzyme. Activatie van de PXR receptor kan hormoonverstorende effecten hebben (Jacobs et al., 2005).
- Immuunverstorend: een Noorse studie vond een verband tussen concentratie triclosan in de urine van kinderen en een verhoogde kans op hooikoorts (Bertelsen et al. 2012). Ook in de US-NHANES studie (2003-2006) werd een positieve relatie gevonden tussen triclosan in de urine van volwassenen en kinderen en het optreden van hooikoorts en allergie (Clayton et al., 2011).
- Hormoonverstorend: Triclocarban heeft een matige agonistische estrogene of geen agonistische androgene activiteit, maar versterkt de respons van estradiol en testosteron op de ER en AR receptor (synergetisch effect) bij in vitro receptor-gebaseerde bioassay tests (Ahn et al., 2008).

**Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:**

NOAEL voor neonatale ratten bedraagt 50 mg/kg/day. De margin of safety kinderen is ongeveer 6700 (Toxicological Evaluation Triclosan, U.S. Food & Drug Administration, 2008)  
Chronische NOAEL, oraal: 30 mg/kg/dag (EPA, 2008)



# Triclosan

## Verzorgingsproducten

### Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL of TDI:

MOE (margin of exposure) voor kinderen +6j en volwassenen: 4700-19000 (EPA, 2008)

MOE voor baby's (6 tot 12 maanden): 390 (EPA, 2008)

Beiden zijn hoger dan de vooropgestelde veilige MOE van 100.

### Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

De halfwaardetijd van triclosan hangt af van de manier van inname en bedraagt enkele uren.

Zo bedraagt de halfwaardetijd van triclosan na opname via tandpasta 11-14 uren (Toxicological Evaluation Triclosan, U.S. Food & Drug Administration, 2008).

De halfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 21 uren en in urine ongeveer 11 uren (Calafat et al., 2008)

### Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Het feit dat triclosan niet alleen in menselijk serum (Hovander et al., 2002) maar ook in moedermelk teruggevonden werd (Adolfsson et al., 2002) toont aan dat borstvoeding blootstelling aan triclosan met zich kan brengen, en dat het epitheel van de borstklier in vele gevallen blootgesteld wordt aan triclosan

### Matrix:

Invasief: serum

Niet-invasief: urine, moedermelk

### Benodigd volume voor bioassay analyse:

5 ml urine (simultane meting met bisfenol A)

### Detectielimiet:

UA: de LOQ bedraagt 0,1 µg/L en de LOD 0,05 µg/L voor triclosan (Geens et al., 2009).

### Gevalideerde biomarker:

Ja

### Aanbevolen doelgroepen en matrix:

Adolescenten en volwassenen  
Serum

### Vergelijkende metingen triclosan:

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
14-15	m/v	urine	2,19 µg/L 1,63 µg/g crt	2008-2009 <sup>1</sup>
>18	m/v	urine	1,50 µg/L*	2009-2012 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Steunpunt Milieu & Gezondheid FLEHS II, 2007-2011; <sup>2</sup> Geens et al., 2015

\*mediaan

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar	land
onbekend	m/v	urine	1,13-14,0 ng/ml	2008	Japan <sup>a</sup>
6-11	m/v	urine	8,2 µg/L 9,9 µg/g crt	'03-'04	USA <sup>b</sup>
12-19	m/v	urine	14,5 µg/L 10,9 µg/g crt	'03-'04	USA <sup>b</sup>
20-59	m/v	urine	13,6 µg/L 13,4 µg/g crt	'03-'04	USA <sup>b</sup>
moeders	v	plasma	0,010-38 ng/g plasma	'03-'04	Zweden <sup>c</sup>
moeders	v	melk	< 0,018- 0,95 ng/g melk	'03-'04	Zweden <sup>c</sup>
0-4	m	serum	4,1 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
5-15	m	serum	10 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
16-30	m	serum	12 ng/g	'04-'05	Australië <sup>d</sup>

			serum		
31-45	m	serum	19 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
45-60	m	serum	10 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
>60	m	serum	8,7 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
0-4	v	serum	9,1 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
5-15	v	serum	6,7 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
16-30	v	serum	7,2 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
31-45	v	serum	11 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
45-60	v	serum	6,3 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
>60	v	serum	6,2 ng/g serum	'04-'05	Australië <sup>d</sup>
volwassenen	m/v	serum	9,3 ng/ml serum	'98-'03	USA <sup>d</sup>
6-11	m/v	urine	11,8 µg/L 14,5 µg/g crt	'03-'04	USA <sup>b</sup>
12-19	m/v	urine	18,2 µg/L 10,1 µg/g crt	'07-'08	USA <sup>b</sup>
20-59	m/v	urine	15,4 µg/L 15,8 µg/g crt	'07-'08	USA <sup>b</sup>
6-11	m/v	urine	10,9 µg/L 14,2 µg/g crt	'09-'10	USA <sup>b</sup>
12-19	m/v	urine	11,7 µg/L 9,4 µg/g crt	'09-'10	USA <sup>b</sup>
20-59	m/v	urine	15,5 µg/L 16,4 µg/g crt	'09-'10	USA <sup>b</sup>
4	m/v	urine	1,2 µg/L	'05-'06	Spanje <sup>e</sup>
moeders	v	urine	6,1 µg/L	'04-'08	

<sup>a</sup> Kawaguchi et al., 2008; <sup>b</sup> US NHANES CDC, updated tables August 2014; <sup>c</sup> Allmyr et al., 2006; <sup>d</sup> Allmyr et al., 2008; <sup>e</sup> Casas et al., 2011

### Referenties

Adolfsson-Erici M, Petersson M, Parkkonen J & Sturve J. Triclosan, a commonly used bacteriocide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere* 2002; 46: 1485–1489

Ahn KC, Zhao B, Chen J, Cherednichenko G, Sanmarti E, Denison MS, et al. In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environ Health Perspect* 2008 Sep;116(9):1203-10.

Binelli A, Cogni D, Parolini M, Riva C, Provini A. In vivo experiments for the evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of Triclosan in Zebra mussel hemocytes. *Aquat Toxicol* 2009a Feb 19;91(3):238-44

Binelli A, Cogni D, Parolini M, Riva C, Provini A. Cytotoxic and genotoxic effects of in vitro exposure to triclosan and trimethoprim on zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) hemocytes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2009b Jul;150(1):50-6.

Casas, L., Fernández, M.F., Llop, S., Guxens, M., Ballester, F., Olea, N., Irurzun, M.B., Rodríguez, L.S.M., Riaño, I., Tardón, A., 2011. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environment international* 37, 858-866.

Ciniglia C, Cascone C, Giudice RL, Pinto G, Pollio A. Application of methods for assessing the geno- and cytotoxicity of Triclosan to *C. ehrenbergii*. *J Hazard Mater* 2005 Jul 15;122(3):227-32

Clayton, E.M.R., Todd, M., Dowd, J.B., Aiello, A.E., 2011. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the US population, NHANES 2003–2006. *Environmental health perspectives* 119, 390.

Gee RH, Charles A, Taylor N, Darbre PD. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J Appl Toxicol* 2008 Jan;28(1):78-91.

Geens, T., Dirtu, A.C., Dirinck, E., Malarvannan, G., Van Gaal, L., Jorens, P.G., Covaci, A., 2015. Daily intake of bisphenol A and triclosan and their association with anthropometric data, thyroid hormones and weight loss in overweight and obese individuals. *Environment international* 76, 98-105.

Geens, T., Neels, H., Covaci, A., 2009. Sensitive and selective method for the determination of bisphenol-A and triclosan in serum and urine as

pentafluorobenzoate-derivatives using GC–ECNI/MS. *Journal of Chromatography B* 877, 4042-4046.

Hovander L, Malmberg T, Athanasiadou M et al. Identification of hydroxylated PCB metabolites and other phenolic halogenated pollutants in human blood plasma. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2002; 42: 105–117.

Jacobs MN, Nolan GT, Hood SR. Lignans, bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR). *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 Dec 1;209(2):123-33.

Lu S, Archer MC. Fatty acid synthase is a potential molecular target for the chemoprevention of breast cancer. *Carcinogenesis* 2005 Jan;26(1):153-7

Morisseau C, Merzlikin O, Lin A, He G, Feng W, Padilla I, et al. Toxicology in the fast lane: application of high-throughput bioassays to detect modulation of key enzymes and receptors. *Environ Health Perspect* 2009 Dec;117(12):1867-72.

Oliveira R, Domingues I, Koppe GC, Soares AM. Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults. *Environ Sci Pollut Res Int* 2009 Sep;16(6):679-88.

Antonia M. Calafat, Xiaoyun Ye, Lee-Yang Wong, John A. Reidy, and Larry L. Needham. Urinary Concentrations of Triclosan in the U.S. Population: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 116:303–307 (2008)

R. J. Bertelsen, M. P. Longnecker, M. Løvik, A. M. Calafat, K-H. Carlsen, S. J. London, K. C. Lødrup Carlsen. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy*, 2012; DOI: 10.1111/all.12058  
CDC Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009

Migaku Kawaguchi, Rie Ito, Hidehiro Honda, Naoyuki Endo, Noriya Okanouchi, Koichi Saito, Yasuo Seto, Hiroyuki Nakazawa (2008) Determination of urinary triclosan by stir bar sorptive extraction and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 875: 577–580

Mats Allmyr, Margaretha Adolfsson-Erici, Michael S. McLachlan, Gunilla Sandborgh-Englund (2006). Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Science of the Total Environment* 372: 87–93.

Mats Allmyr, Fiona Harden, Leisa-Maree L. Toms, Jochen F. Mueller, Michael S. McLachlan, Margaretha Adolfsson-Erici, Gunilla Sandborgh-Englund (2008). The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Science of the total environment* 393: 162-167



Migaku Kawaguchi, Rie Ito, Hidehiro Honda, Naoyuki Endo, Noriya Okanouchi, Koichi Saito, Yasuo Seto, Hiroyuki Nakazawa (2008) Determination of urinary triclosan by stir bar sorptive extraction and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 875: 577–580

Mats Allmyr, Margaretha Adolfsson-Erici, Michael S. McLachlan, Gunilla Sandborgh-Englund (2006). Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Science of the Total Environment* 372: 87–93.

Mats Allmyr, Fiona Harden, Leisa-Maree L. Toms, Jochen F. Mueller, Michael S. McLachlan, Margaretha Adolfsson-Erici, Gunilla Sandborgh-Englund (2008). The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Science of the total environment* 393: 162-167

Reregistration Eligibility Decision (RED) Document on Triclosan, EPA 739-RO-8009, september 2008

Toxicological Evaluation Triclosan, U.S. Food & Drug Administration, 2008: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem\\_Background/ExSumPdf/triclosan\\_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/triclosan_508.pdf)

Ye, X, Tao, J.L., Needham, L.L. & A.M. Calafat (2008b) Automated on-line column-switching HPLC–MS/MS method for measuring environmental phenols and parabens in serum. *Talanta* 76: 865–871