



Kennisnotitie

Verkenning gezondheidsrisico's door blootstelling aan lithium via drinkwater

1. Inleiding

Zorgen over stijgende lithium concentraties in drinkwaterbronnen

Lithium^a is een metaal dat voorkomt in de aardkorst en van nature aanwezig is in oppervlakte- en grondwater dat wordt gebruikt voor de productie van drinkwater. In de industrie wordt lithium toegepast bij de productie van keramiek en glas. Ook is het een belangrijk bestanddeel van batterijen en accu's. Door de energietransitie stijgt de vraag naar batterijen en accu's. Hierdoor neemt ook de lithiumverwerkende industrie toe. De afvalwaterlozingen van deze industrie kunnen leiden tot hogere concentraties lithium in het oppervlaktewater dat wordt gebruikt voor de productie van drinkwater.¹ Aangezien het kleine lithium-ion vrijwel niet wordt verwijderd tijdens de drinkwaterzuivering, kan dit ook leiden tot verhoogde lithiumconcentraties in het drinkwater.²

Drinkwaterrichtwaarde lithium

Het RIVM heeft een gezondheidkundige grenswaarde voor lithium in drinkwater afgeleid van 7,7 microgram per liter ($\mu\text{g/L}$) (zie bijlage E.4 van Hartmann et al.²). Deze grens wordt een drinkwaterrichtwaarde genoemd. Er zijn twee soorten richtwaarden: gedegen richtwaarden en indicatieve richtwaarden. Een gedegen richtwaarde is gebaseerd op een volledig toxicologisch onderzoek, terwijl een indicatieve richtwaarde wordt afgeleid via een snellere, pragmatische methode op basis van onderzoekssamenvattingen in beschikbare gezondheidkundige evaluaties. Drinkwaterrichtwaarden zijn niet wettelijk vastgelegd, maar dienen als advies voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Het ministerie stelt uiteindelijk beleidsmatig de drinkwaterrichtwaarde vast. De drinkwaterrichtwaarde kan dan gebruikt worden voor het wegen van de risico's voor de drinkwaterkwaliteit bij het opstellen van lozingsvergunningen, maar is dan nog geen wettelijke kwaliteitseis in drinkwater (zie verder de normstellingsprocedure³ van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW)).

De drinkwaterrichtwaarde voor lithium is indicatief, omdat bij de afleiding een indicatieve Tolereerbare Dagelijkse Inname (TDI) van 0,0011 milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag (mg/kg lg/dag of $1,1 \mu\text{g/kg lg/dag}$) is gebruikt. De TDI is gebaseerd op de laagste therapeutische dosis van lithiumcarbonaat voor ouderen (400 mg).⁴ Deze aanpak is in lijn met eerdere RIVM-beoordelingen van geneesmiddelen.⁵ Voor de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde voor lithium is de op de laagste therapeutische dosis gebaseerde TDI gecombineerd met een onzekerheidsfactor van 1000: een factor 10 voor intraspecies-variatie (verschillen in gevoeligheid tussen mensen), 10 voor extrapolatie van LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level; laagste dosis met effect) naar NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; hoogste dosis zonder effect) vanwege beperkte dosis-responsdata, en

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 088 689 89 89

Auteurs:

Julia Hartmann
Karel As
Tjebbe Janson
Femke Affourtit

Centrum:

DMG/M&V

Contact:

Julia Hartmann
Julia.hartmann@rivm.nl

Kenmerk:

KN-2026-0008

DOI:

10.21945/KN-2026-0008

Datum:

10 februari 2026

^a Tenzij anders vermeld, wordt in deze notitie met de term *lithium* verwezen naar het lithium-ion.

10 extra vanwege onzekerheid over ontwikkelingstoxiciteit^b en ontbrekende gegevens (zie bijlage E.4 van Hartmann et al.²).

In een recent rapport concludeerde het RIVM dat de concentraties lithium in oppervlaktewater gebruikt voor de productie van drinkwater tussen 2017 en 2020 structureel boven de door het RIVM afgeleide drinkwaterrichtwaarde lagen.² Deze concentraties zouden door de energietransitie verder op kunnen lopen. Daarom hebben de ministeries van IenW en VWS (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) het RIVM opdracht gegeven om te onderzoeken in welke concentraties lithium in Nederlands drinkwater voorkomt en duiding te geven aan de mogelijke gezondheidsrisico's.

Gebrek aan gegevens over lithium inname via voedsel in Nederland

Er is weinig bekend over de inname van lithium via voedsel bij de algemene bevolking in Nederland. Een literatuuronderzoek naar buitenlandse gegevens was buiten de scope van deze kennisnotitie. Bij de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde is, conform de standaardprocedure⁶, wel rekening gehouden met andere blootstellingsroutes, door twintig procent van de totale blootstelling aan lithium toe te wijzen aan drinkwater.

De enige bron van informatie voor de inname van lithium via voedsel in Nederland is een innamestudie bij kinderen van 1 en 2 jaar waar de inname van lithium, en vele andere elementen, via voedsel en drinkwater is berekend.⁷ De berekende mediane inname van lithium was 0,35 µg/kg lg/dag en een hoge (95^{ste} percentiel) inname was 1,4 µg/kg lg/dag. De laatste is dus hoger dan de TDI van 1,1 µg/kg lg/dag die is gebruikt bij de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde. Bij deze berekening is aangenomen dat als lithium niet kon worden aangetoond (dus lager dan de detectielimiet) de stof ook niet aanwezig was in het betreffende voedingsmiddel. Dit was het geval voor drinkwater. In 2026 zal een vergelijkbare studie naar de inname van lithium, en andere elementen, bij Nederlandse kinderen van 3 t/m 11 jaar worden uitgevoerd.

De innameberekeningen in kinderen van 1 en 2 jaar waren gebaseerd op concentraties van lithium in voedingsmiddelen die door deze kinderen worden gegeten.⁷ Hiervoor zijn 1942 voedingsmiddelen en dranken samengevoegd tot 164 verzamelmonsters verdeeld over drie leeftijdsgroepen: 12–17 maanden, 18–23 maanden en 24–35 maanden. Per leeftijdsgroep zijn de verzamelmonsters zodanig samengesteld dat zij qua type voedingsmiddel en hoeveelheid het beste overeenkomen met wat deze leeftijdsgroep eet.⁸ Omdat jonge kinderen andere producten eten en in andere hoeveelheden dan oudere kinderen of volwassenen, kunnen deze concentraties niet gebruikt worden voor een innameberekening van lithium door de algemene bevolking in Nederland.

Doel en aanpak

Deze kennisnotitie bevat een verkenning van de gezondheidsrisico's als gevolg van blootstelling aan lithium via drinkwater. Idealiter zou daarvoor een innameberekening uitgevoerd worden waarbij ook andere bronnen van blootstelling, zoals voedsel, meegenomen worden (zoals bijvoorbeeld voor per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) is gedaan⁹). Door het gebrek aan gegevens over de lithiuminname via voedsel bij de algemene bevolking in Nederland is dit niet mogelijk en beperkt de kennisnotitie zich tot blootstelling via drinkwater. De centrale vraag hierbij is: *zijn er mogelijke gezondheidseffecten te verwachten bij de huidige concentraties in Nederlands drinkwater?*

^b Ontwikkelingstoxiciteit verwijst naar de schadelijke effecten die een stof kan hebben op de ontwikkeling van het ongeboren kind.

Omdat er voor de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde gebruik is gemaakt van een TDI die gebaseerd is op de laagste therapeutische dosis in combinatie met een hoge onzekerheidsfactor, leidt een overschrijding niet per definitie tot gezondheidsrisico's. Daarom is een aanvullende analyse van de wetenschappelijke literatuur nodig, gericht op de gezondheidseffecten van blootstelling aan lithium via drinkwater boven de richtwaarde.

In het bijzonder wordt ook het mogelijk ontregelende effect van lithiumblootstelling via drinkwater verkend op de ongeveer 30.000 mensen in Nederland die lithium als medicijn gebruiken.¹⁰ Lithium is het middel van eerste keus als onderhoudsbehandeling van een bipolaire stoornis, omdat lithium naast het verminderen van de recidieven van manie en depressie ook de kans op suïcide vermindert.¹¹ Daarnaast wordt het soms toegepast bij de behandeling van een depressie of bij clusterhoofdpijn (offlabel^c) als andere behandelingen onvoldoende effect hebben.

Lithium is een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte. De therapeutische breedte van een medicijn geeft het bereik aan waarbij voldoende werkzaamheid van het medicijn wordt bereikt, terwijl de bijwerkingen beperkt blijven tot een acceptabel niveau. De uiteindelijke werking van het medicijn wordt bepaald door de hoeveelheid (plasmaconcentratie) in het bloed. Bij een te hoge concentratie neemt de kans op bijwerkingen toe, terwijl een te lage concentratie ervoor zorgt dat het gewenste effect uitblijft. Een smalle therapeutische breedte betekent dat het verschil tussen een te lage en een te hoge dosis klein is, waardoor het risico op onder- of overdosering groter wordt. De smalle therapeutische breedte van lithium (plasmaspiegel van 0,6 tot 1,2 mmol/l) kan leiden tot zorgen over een mogelijk ontregelend effect door extra inname van lithium via drinkwater.⁴

Leeswijzer

Zoals boven beschreven richt deze eerste verkenning zich op de mogelijke gezondheidseffecten en risico's van blootstelling aan lithium via alleen drinkwater. Hoewel er geen kwantitatieve risicobeoordeling wordt gedaan (zoals in Schepens et al.⁷), volgt de notitie grotendeels wel de gebruikelijke stappen van een risicobeoordeling.¹² Voor de identificatie van de gevaarseigenschappen van lithium wordt verwezen naar bijlage E.4 van Hartmann et al.². Hoofdstuk 2 behandelt de blootstellingsschatting. Hierbij is geen uitvoerige innameberekening uitgevoerd vanwege de beperkte beschikbare gegevens van lithium in voedsel; wel wordt een overzicht gegeven van de concentraties van lithium in Nederlands drinkwater. In hoofdstuk 3 en 4 worden de mogelijke gezondheidseffecten van blootstelling aan lithium via drinkwater besproken, respectievelijk voor mensen die lithium als medicijn gebruiken en voor mensen die dat niet doen. Hoofdstuk 5 beschrijft de kwalitatieve inschatting van mogelijke gezondheidsrisico's, met in hoofdstuk 6 een bespreking van de onzekerheden in die risicobeoordeling. Hoofdstuk 7 bevat de conclusie en hoofdstuk 8 benoemt de openstaande vragen voor vervolgonderzoek.

2. Concentraties lithium in drinkwater in Nederland

Tabel 1 geeft een overzicht van de gemiddelde en maximale concentraties^d van lithium in Nederlands drinkwater. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drinkwater geproduceerd uit oppervlaktewater en uit grondwater. Oppervlaktewater omvat in dit geval direct

^c Offlabel betekent dat het medicijn wordt gebruikt voor andere toepassingen dan waarvoor het officieel is goedgekeurd.

^d Metingen onder de rapportagegrens (limit of quantification) zijn gelijk gesteld aan 0.

ingenomen oppervlaktewater, geïnfiltreerd oppervlaktewater, en oppervlaktewater dat via een spaarbekken is gebruikt voor de productie van drinkwater. Grondwater omvat freatisch grondwater, oevergrondwater en semi-spanningswater. De gegevens in deze tabel zijn gebaseerd op de informatie in REWAB (Registratie WaterleidingBedrijven). In deze database worden meetgegevens (jaargemiddelde, minimum en maximum concentratie, de rapportagegrens en het aantal uitgevoerde metingen) verzameld van het ingenomen water en het geproduceerde drinkwater op grond van de Drinkwaterwet. Aangezien lithium geen wettelijke parameter is, bestaat er voor drinkwaterbedrijven geen meetverplichting. Om deze reden geeft Tabel 1 slechts een indicatie van de lithiumconcentraties in het drinkwater in Nederland en geen volledig representatief beeld voor het hele land. Het geven van een volledig landsdekkend beeld viel buiten de scope van deze kennisnotitie.

Uit de beschikbare gegevens uit REWAB blijkt dat de gemiddelde lithiumconcentratie in drinkwater uit zowel oppervlaktewater als grondwater in 25 van de 28 winningen onder de indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 7,7 µg/L blijft (zie Tabel 1). Er zijn echter ook waarnemingen die erboven liggen. Hoeveel waarnemingen dit betreft en wanneer deze hebben plaatsgevonden, is niet te achterhalen op basis van de informatie in REWAB.

Tabel 1 Overzicht van gemiddelde en maximum concentraties van lithium in Nederlands drinkwater in 2024 op basis van de REWAB¹.

Bron van drinkwater (aantal winningen)	Gemiddelde concentratie per locatie (µg/l) (min – max)	Maximum concentratie (µg/l)	Totaal aantal metingen
Oppervlaktewater (n=14)	2,15 – 7,30	8,8	132
Grondwater (n=14)	0,00 – 12,6	13	33

¹ Deze tabel geeft slechts een indicatie van de lithiumconcentraties in het drinkwater in Nederland, omdat lithium geen wettelijke parameter is.

3. Effectschatting voor patiënten met lithiumtherapie

Zoals in hoofdstuk 1 beschreven, kan lithium voorgeschreven worden bij een bipolaire stoornis, depressie of offlabel^e ter preventie van clusterhoofdpijn. Het exacte werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd.¹³ De bijwerkingen en mogelijke gezondheidseffecten bij patiënten zijn wel goed beschreven en hangen sterk samen met de lithiumspiegel in het bloed.⁴

Bijwerkingen bij therapeutisch gebruik van lithium

Het Farmacotherapeutisch Kompas⁴ meldt als meest voorkomende bijwerkingen bij een therapeutische plasmaspiegel (0,6 tot 1,2 mmol/L) polydipsie, polyurie, tremor van de handen en gewichtstoename (bij meer dan 10 procent van de gebruikers). Minder frequent (1-10%) treden hypothyroïdie, ECG-veranderingen en initiële maag-darmklachten op. Zeldzame bijwerkingen (minder dan 1 procent van de gebruikers) zijn onder andere geheugenstoornissen, huidafwijkingen en concentratiestoornissen. Ernstige bijwerkingen, zoals nierfunctiestoornissen en neurologische complicaties, komen vooral

^e Offlabel betekent dat het medicijn wordt gebruikt voor andere toepassingen dan waarvoor het officieel is goedgekeurd.

voor bij langdurig of te hoog gedoseerd gebruik. Langdurig gebruik (> 10 jaar) kan leiden tot renale microcysten, oncocytoom en niercarcinoom van de Bellini-buisjes.

Ook meldt het Farmacotherapeutisch Kompas⁴ droge mond, anorexie, misselijkheid, braken, diarree, spierzwakte en leukocytose als meest voorkomende bijwerkingen bij een plasmaspiegel tussen 1,5 en 2 mmol/l. Bij een nog hogere plasmaspiegel (> 2 mmol/l) komen daar fasciculatie, spiertrekkingen, hypertonie, hyperreflexie, verwardheid, apathie, sufheid en coma bij.

Naast de bekende bijwerkingen bij therapeutisch gebruik is er ook onderzoek gedaan naar langetermijneffecten op vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding. De beoordeling van deze effecten is gebaseerd op het dossier dat door het Franse Agentschap voor voedsel, milieu en gezondheid en veiligheid op het werk (ANSES) is opgesteld, en op de daaropvolgende beoordeling en opinies van het Comité risicobeoordeling (RAC) van ECHA¹⁴⁻¹⁶. ANSES heeft op basis van hun dossier voorgesteld om lithium op Europees niveau te classificeren als schadelijk voor de voortplanting. Het RAC heeft dit voorstel beoordeeld, inclusief aanvullende beschikbare data, en concludeert dat lithium de vruchtbaarheid en het ongeboren kind kan schaden en potentieel schadelijk kan zijn via borstvoeding.

De onderbouwing voor de classificatie als schadelijk voor de vruchtbaarheid steunt op dierexperimenteel onderzoek waarin effecten op het mannelijke voortplantingssysteem zijn waargenomen. Er waren geen geschikte epidemiologische studies beschikbaar die het effect van lithium op de vruchtbaarheid systematisch hebben onderzocht. De beschikbare humane gegevens zijn beperkt tot enkele kleine studies en casusbeschrijvingen, waarin onder andere verminderde libido, erectiestoornissen en een afname van de spermakwaliteit zijn beschreven. Deze onderzoeken zijn echter te kleinschalig en methodologisch beperkt om als betrouwbaar bewijs voor een effect op de vruchtbaarheid te dienen.

Voor ontwikkelingstoxiciteit waren oudere epidemiologische studies tegenstrijdig en vaak methodologisch onvoldoende. Recente reviews, meta-analyses en cohortonderzoeken suggereren dat blootstelling aan lithium tijdens de zwangerschap gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, met name van het hart. Het absolute risico lijkt echter lager dan eerder werd gedacht en blijft relatief klein. Voor andere ontwikkelingsstoornissen, zoals effecten op de neurologische ontwikkeling, is het beschikbare bewijs zeer beperkt en onvoldoende om conclusies te trekken. Het RAC heeft geconcludeerd dat er een verband is tussen blootstelling aan lithium en het optreden van aangeboren afwijkingen, hoewel het absolute risico relatief laag is.^{15,16}

Het is duidelijk dat lithium via de moedermelk aan het kind wordt doorgegeven. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen voor ernstige toxische effecten bij zuigelingen via borstvoeding. Een uitzondering hierop is één case studie, waarin de moeder een extreem hoge lithiumspiegel had (16 mmol/l, tien keer hoger dan de gebruikelijke therapeutische spiegel). In deze case studie werden toxische effecten bij het kind gemeld, waarbij de lithiumspiegel van het kind ook zeer hoog was (6 mmol/l). Het is echter niet goed mogelijk te onderscheiden of waargenomen effecten bij het kind het gevolg zijn van blootstelling tijdens de zwangerschap of via de moedermelk.

Beleid en monitoring van therapeutisch gebruik van lithium in Nederland

Het in deze paragraaf opgenomen beleid rondom het therapeutisch gebruik van lithium in Nederland is gebaseerd op het Farmacotherapeutisch Kompas⁴. In Nederland wordt het

lithiumgehalte in het bloed van patiënten goed in de gaten gehouden. Er zijn veilige lithiumspiegels in het bloed bepaald voor verschillende ziektebeelden (met een maximale lithiumspiegel van 1,5 mmol/l voor volwassenen). De juiste dosering die tot deze lithiumspiegel leidt, moet precies per persoon worden vastgesteld. Wanneer iemand begint met lithium, of als de dosering of het soort medicatie verandert, wordt het bloed één tot twee keer per week gecontroleerd totdat de bloedwaarden stabiel zijn. Bij een acute manie wordt geadviseerd om elke twee dagen op hetzelfde tijdstip de bloedwaarden te meten. Na de manische episode, wordt er één keer per maand gemeten. Wanneer de lithiumwaarden stabiel blijven, wordt de controle verder afgebouwd (elke twee tot drie maanden).

Tijdens de zwangerschap is het advies om lithium alleen te gebruiken als dit strikt noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij ernstige psychiatrische aandoeningen zoals een bipolaire stoornis waarbij andere behandelingen onvoldoende effectief zijn. Dit wordt geadviseerd vanwege de mogelijke effecten op het ongeboren kind (zie vorige paragraaf). Er moet daarbij worden gestreefd naar een zo effectief laag en zo constant mogelijke lithiumspiegel in het bloed, met regelmatige controles. Er wordt uitgebreide echoscopie geadviseerd om eventuele afwijkingen bij de foetus vroegtijdig op te sporen.

Tenslotte wordt het gebruik van lithium tijdens het geven van borstvoeding óf het geven van borstvoeding bij het strikt noodzakelijke gebruik van lithium in Nederland ontraden. Als er toch wordt besloten om borstvoeding te geven, worden de gezondheid van het kind en de moeder nauwlettend in de gaten gehouden.

4. Effectschatting voor mensen die geen lithium als medicijn gebruiken

Het RIVM heeft geen toegang tot dosis-responsgegevens uit experimentele dierstudies voor lithiumzouten. Daarom is de laagste therapeutische dosis gebruikt voor het afleiden van de indicatieve TDI en is deze gecombineerd met een hoge veiligheidsfactor in de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde van 7,7 µg/L.² Overschrijdingen van die drinkwaterrichtwaarde leiden dus niet per definitie tot gezondheidseffecten, zoals ook beschreven in Hoofdstuk 1.

In dit hoofdstuk is een aanvullende analyse van de wetenschappelijke literatuur uitgevoerd, gericht op de gezondheidseffecten van blootstelling aan lithium via drinkwater, specifiek voor mensen die geen lithium als medicijn gebruiken.

Selectieproces wetenschappelijke literatuur

Op 17 september 2025 is in *Embase*, een grote database van internationale medische en biomedische wetenschappelijke literatuur, gezocht naar (epidemiologische) studies over gezondheidseffecten van lithium in drinkwater (zowel kraan- als flessenwater). De gehanteerde zoekstrategie is weergegeven in Bijlage A. Om de hoeveelheid studies te beperken, zijn studies over gezondheidseffecten van inname van lithium via voedsel niet meegenomen. Ook studies met betrekking tot patiënten en dierenstudies zijn geëxcludeerd, omdat deze al zijn beschouwd tijdens de afleiding van de drinkwaterrichtwaarde. De overgebleven studies zijn beoordeeld op titel en abstract (de samenvatting), aan de hand van de volgende inclusiecriteria: rapportage van lithiumconcentraties in drinkwater, beschrijving van gezondheidseffecten, rapportage van statistische correlaties daartussen, en het hebben doorlopen van een peer review proces.

Het literatuuronderzoek richtte zich op originele onderzoeksartikelen, wat de primaire bron is van wetenschappelijke bevindingen. Review-artikelen, die een overzicht geven van de wetenschappelijke stand van zaken op basis van originele artikelen, zijn gebruikt

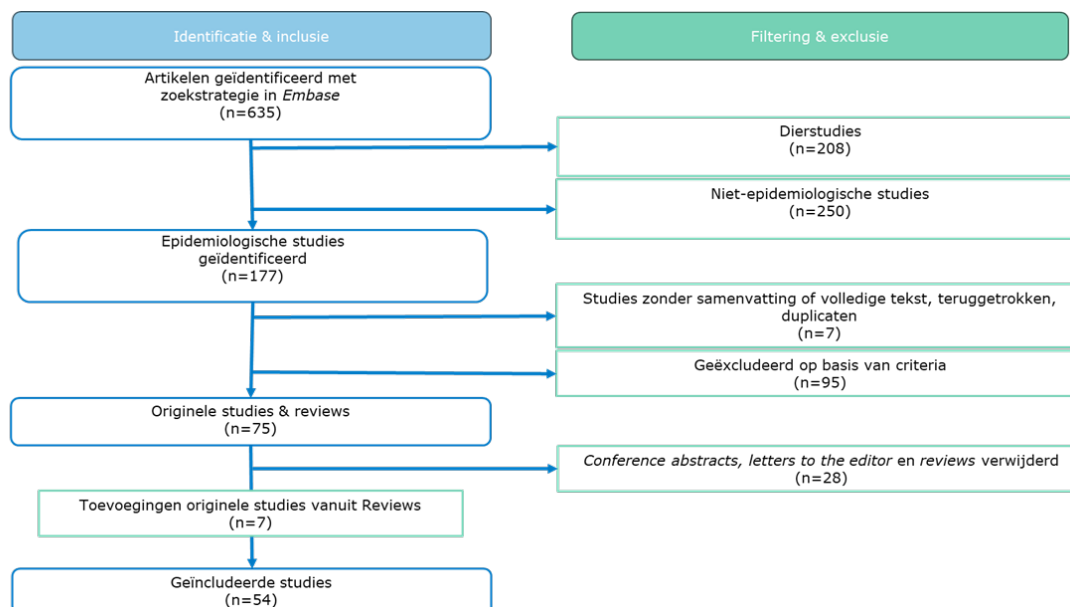
om de lijst aan te vullen. Abstracts voor conferenties (*conference abstracts*), brieven aan de redactie (*letters to the editor*) en artikelen waarvan de volledige tekst niet beschikbaar was, zijn uitgesloten, omdat de bewijslast van deze stukken onvoldoende was.

Resultaten en discussie literatuuronderzoek

Geselecteerde epidemiologische studies

De zoekstrategie (Bijlage A) leverde 177 studies op, zowel *reviews*, *conference abstracts* en originele onderzoeksartikelen. Eén artikel was teruggetrokken, twee artikelen waren duplicaten en vijf artikelen bevatten geen samenvatting en/of er was geen volledige tekst beschikbaar, waarmee de uiteindelijke lijst op 169 artikelen kwam. Na het excluseren van studies met patiënten en studies zonder gegevens over gezondheidseffecten of lithiumconcentraties in drinkwater, bleven er 75 artikelen over. In totaal zijn 28 *conference abstracts*, *letters to the editor* en *reviews* verwijderd. Gerefereerde originele onderzoeksartikelen in de 13 review-artikelen zijn ook geanalyseerd. De gerefereerde onderzoeksartikelen die niet uit de zoekstrategie in Bijlage A naar voren kwamen, maar wel aan de inclusiecriteria voldeden ($n=7$), zijn toegevoegd. Hiermee komt het totaal aan geïncludeerde studies op 54.

Figuur 1 Overzicht literatuur selectieproces middels stroomdiagram.



Kenmerken van de geselecteerde studies

Bijlage B geeft voor de 54 geïncludeerde studies een overzicht van de algemene kenmerken (auteur, titel etc.). Voor alle studies is ook informatie opgenomen over de geografische gegevens, de onderzochte populatie, het onderzoeksdesign, de concentratierange in drinkwater ($\mu\text{g/L}$), de blootstellingsanalyse, het onderzochte gezondheidseffect, de eventuele meegewogen confounding factors^f en de conclusie van de studie.

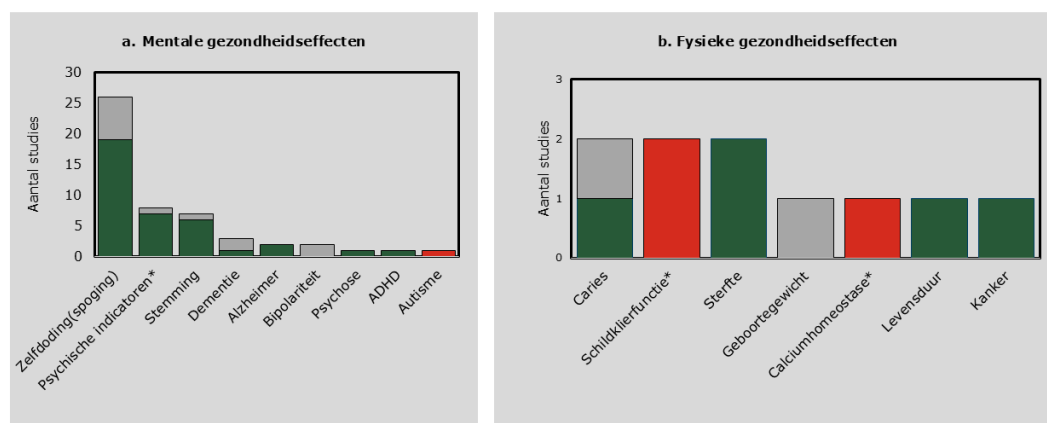
^f Een confounding factor (ook wel "confounder" genoemd) is een variabele die zowel samenhangt met de blootstelling (bijvoorbeeld een stof in drinkwater) als met het gezondheidseffect dat wordt onderzocht. Hierdoor kan het lijken alsof er een verband is tussen de blootstelling en het effect, terwijl dat (gedeeltelijk) door de confounder komt.

Het merendeel van de studies (85%) is uitgevoerd in de Verenigde Staten, Japan en Europa. Uit deze literatuurstudie kwam geen Nederlands epidemiologisch onderzoek naar voren. Geen van de 54 studies hebben een financieel conflict gerapporteerd. Het merendeel van de geïncludeerde studies betreft populatieniveau-onderzoek (ecologische studies, $n=30$). Daarnaast zijn er 13 cross-sectionele studies, 8 cohortstudies en 3 case-control studies opgenomen. De bewijskracht van ecologische studies is doorgaans lager dan die van studies die associaties op individueel niveau onderzoeken, zoals cross-sectionele, cohort- en case-control studies. Dit komt doordat bij ecologische studies niet met zekerheid kan worden vastgesteld of het waargenomen gezondheidseffect daadwerkelijk optreedt bij de individuen die het meest zijn blootgesteld.

De concentraties lithium zijn in de meeste studies van een vergelijkbare ordegrrootte (0 tot 100 $\mu\text{g/L}$) als die in Nederland. Dit gaat onder meer op voor studies in de Verenigde Staten¹⁷ (mediaan concentratie van 5,4 $\mu\text{g/L}$ en maximum van 1700 $\mu\text{g/L}$), Denemarken¹⁸ (bereik van >0 tot 30,7 $\mu\text{g/L}$), en Litouwen¹⁹ (bereik van >0 tot 39 $\mu\text{g/L}$). Echter, in sommige gebieden, zoals in het Andesgebergte van Argentinië, komen ook lithiumconcentraties van 1500 tot 3000 $\mu\text{g/L}$ voor.²⁰

Figuur 2 geeft een overzicht van de gezondheidseffecten die geassocieerd worden met blootstelling aan lithium via drinkwater. De 54 studies vonden zowel significante beschermende (groen in Figuur 2) als risico-verhogende (rood in Figuur 2) associaties van blootstelling aan lithium via drinkwater, en zowel mentale (Figuur 2a) als fysieke (Figuur 2b) gezondheidseffecten. Een aantal studies²⁰⁻²⁵ hebben de associatie met het gezondheidseffect onderzocht aan de hand van de concentraties in bloed en urine in plaats van drinkwater. Dit is aangegeven met een * in figuur 2.

*Figuur 2 Associaties tussen de inname van lithium via drinkwater en (a) mentale en (b) fysieke gezondheidseffecten, zoals gerapporteerd in de 54 geïncludeerde studies: beschermende associaties (groen), risico-verhogende associaties (rood) en geen significante associaties (grijs). Een aantal studies hebben de associatie met het gezondheidseffect onderzocht aan de hand van de concentraties in bloed en urine in plaats van drinkwater, dit is aangegeven met een *.*



Onderzochte associaties met mentale gezondheidseffecten

Het merendeel van de studies richtte zich op onderzoek naar mogelijke associaties tussen (verhoogde) inname van lithium via drinkwater en mentale gezondheidseffecten (44 van de 54). Zelfdoding (waaronder pogingen tot en het sterftcijfer door zelfdoding) is hierbij veruit het vaakst onderzocht (26 van de 44). Van de 26 studies rapporteren 19 studies een significant beschermende associatie van inname van lithium via

drinkwater.^{19,26-41} Dat wil zeggen dat naarmate de concentraties lithium in het drinkwater toenemen, er een significante afname te zien is van het aantal pogingen tot of sterfte door zelfdoding. Bij 7 studies was er geen significante associatie tussen het aantal zelfdoding(spoging)en lithium blootstelling via drinkwater (grijze balkjes in Figuur 2a; onderzochte concentraties range in drinkwater: 0 (onder de detectielimiet) tot 190 µg/L).⁴²⁻⁴⁸

Er zijn verschillende discussiepunten rondom deze associatie. Ten eerste is de significante relatie tussen lithium in drinkwater en zelfdoding uitsluitend gevonden op populatieniveau; studies die de relatie op individueel niveau onderzochten, vonden geen significante associatie. Het bestuderen van deze associatie is bovendien complex, omdat zelfdoding wordt beïnvloed door een breed scala aan factoren. Naast biologische aspecten spelen ook psychische, sociale en omgevingsfactoren een rol, zoals mentale gezondheid, sociaal-economische status, familiegeschiedenis, toegang tot zorg en culturele invloeden.⁴⁹ Geen van de geïnccludeerde studies heeft rekening gehouden met al deze mogelijke beïnvloedende factoren.

Andere, minder onderzochte mentale gezondheidseffecten van lithium inname via drinkwater, zijn onder meer stemmingsstoornissen (zoals depressies^{50,51}), dementie^{18,52,53} en alzheimer⁵⁴⁻⁵⁶. Ook is de relatie tussen blootstelling aan lithium via drinkwater en (indirecte) indicatoren van mentale gezondheid, zoals het aantal psychiatrische opnamen^{22,25}, geweldsincidenten⁵⁰ en drugsgebruik²⁶, onderzocht. Het merendeel van de epidemiologische studies rapporteerde een statistisch significante associatie tussen blootstelling aan lithium via drinkwater en een lagere prevalentie van (indicatoren van) mentale gezondheidseffecten. Echter is, net als bij de hierboven genoemde studies naar associaties met zelfdoding, in deze studies maar in beperkte mate rekening gehouden met confounding factors (zie bijlage B).

Eén epidemiologische studie⁵⁷ uit Denemarken beschreef een statistische associatie tussen lithiumblootstelling via drinkwater (0,6 tot 30 µg/L) tijdens de zwangerschap en een verhoogde incidentie van autisme bij het kind. Er zijn echter methodologische tekortkomingen van deze studie gerapporteerd die de gevonden associatie in twijfel trekken.⁵⁸

Onderzochte associaties met fysieke gezondheidseffecten

Een kleiner aantal studies (10 van de 54) richtte zich op onderzoek naar mogelijke associaties tussen inname van lithium via drinkwater (0,7 tot 1700 µg/L) en fysieke gezondheidseffecten, zoals het algemene sterftcijfer^{59,60}, tandbederf (cariës)^{61,62} en schildklierfunctie^{20,21}. In 8 van de 10 studies werd een statistisch significante associatie gevonden tussen hogere lithiumconcentraties in drinkwater en een lagere incidentie van bepaalde fysieke gezondheidseffecten.^{17,20,21,23,59,60,62,63} Al deze studies hebben echter methodologische beperkingen, zo is er maar in zeer beperkte mate rekening gehouden met confounding factors (zie bijlage B).

Voor effecten op de schildklier^{20,21} en calcium-homeostase²³ werden significante risico-verhogende associaties gerapporteerd. Oftewel lithium is geassocieerd met een verhoogd voorkomen van het negatieve gezondheidseffect. Zowel de studies naar de effecten op de schildklier als de calcium-homeostase zijn uitgevoerd in het Andes gebergte in Argentinië, waar erg hoge concentraties in het drinkwater voorkomen (tot 1660 µg/L).^{20,21,23} Daarbij is in deze studies het onderzochte gezondheidseffect geassocieerd met lithium in urine en bloed. Hoewel er een significante correlatie tussen lithiumconcentraties in het lichaam en lithium in drinkwater werden gerapporteerd, zijn

de gevonden associaties in deze studies tussen lithiumblootstelling en effecten op de schildklier en calcium-homeostase dus indirect. Er kan niet uitgesloten worden dat blootstelling via bijvoorbeeld voedsel heeft bijgedragen aan de lithiumconcentraties in het lichaam.

5. Kwalitatieve inschatting van mogelijke gezondheidsrisico's

In dit hoofdstuk wordt op basis van de beschikbare informatie uit hoofdstuk 2 tot en met 4 een verkennende, kwalitatieve inschatting gemaakt van mogelijke gezondheidsrisico's, zowel voor patiënten die behandeld worden met lithium als voor de algemene bevolking (niet-patiënten) in Nederland.

Patiënten

Het is niet te verwachten dat blootstelling aan lithium via drinkwater gezondheidsproblemen veroorzaakt bij mensen die in Nederland worden behandeld met lithium. De hoeveelheid lithium die via drinkwater wordt ingenomen, vormt slechts een zeer klein deel van de therapeutische dosis. De laagste therapeutische dosis voor ouderen, waarop de indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd, bedraagt 75 mg lithium per dag. Volgens de beperkte gegevens in REWAB (Tabel 1) is de maximale concentratie lithium in Nederlands drinkwater 13 µg/L. Bij een dagelijkse consumptie van 2 liter kraanwater, is de inname via drinkwater maximaal 0,026 mg lithium per dag. Deze hoeveelheid ligt bijna een factor 3000 lager dan de laagste therapeutische inname. Het lithiumgehalte in het bloed van deze patiënten wordt namelijk zorgvuldig gecontroleerd. Door deze frequente controles kan worden gecorrigeerd voor extra inname van lithium, bijvoorbeeld uit drinkwater.

Ook voor kinderen lijkt de inname via drinkwater maar een fractie te zijn van de therapeutische inname. Als worst case, uitgaande van de laagste therapeutische dosis voor een kind van 6 jaar met een laag gewicht van 19,3 kg (vijfde percentiel (P5) voor meisjes van 6 tot 11 uit Tabel 16 in te Biesebeek (2014)⁶⁵, komt de minimale therapeutische dosis op 193 mg lithiumcarbonaat per dag. Dit komt overeen met een dagelijkse inname van 36,2 mg lithium. Bij een consumptie van 1,5 liter water per dag en weer uitgaande van 13 µg/L, is de inname via drinkwater meer dan 1800 keer kleiner dan de laagste therapeutische inname.

Op basis van een vergelijking tussen de geschatte inname van lithium via drinkwater en de therapeutische doseringen die in Nederland worden voorgeschreven, kan worden geconcludeerd dat de inname via drinkwater vele malen lager is dan de therapeutische dosis. Het lithiumgehalte in het bloed van deze patiënten wordt zorgvuldig gecontroleerd, waardoor gecorrigeerd wordt voor extra inname van lithium, bijvoorbeeld uit drinkwater. Bij therapeutisch gebruik kunnen bijwerkingen optreden, maar de voordelen van het geneesmiddel wegen doorgaans op tegen deze nadelen. Gezien de veel lagere inname via drinkwater worden geen ongewenste bijwerkingen verwacht als gevolg van deze blootstelling.

Algemene populatie (Niet-patiënten)

In de wetenschappelijke literatuur wordt overwegend een beschermende associatie gevonden tussen lithium in drinkwater en indicatoren van mentale en fysieke gezondheid. Voor enkele gezondheidseffecten (autisme, schildklierafwijkingen, en verstoring van de calciumhuishouding; rood weergegeven in Figuur 2) is een verhoogd risico gerapporteerd. Voor deze studies zijn methodologische kanttekeningen te maken (zie hoofdstuk 4). De onderzoeksresultaten voor schildklierafwijkingen en verstoring van de calciumhuishouding zijn bovendien niet representatief voor de Nederlandse situatie

vanwege de zeer hoge lithiumconcentraties in deze studies (tot 1660 µg/L). Op basis van deze literatuur en de huidige concentraties in drinkwater, wordt niet verwacht dat blootstelling aan lithium via drinkwater tot gezondheidseffecten leidt bij de algemene bevolking in Nederland.

De geselecteerde epidemiologische studies suggereren merendeels dat lithium een beschermende functie heeft. Er zijn echter enkele belangrijke aandachtspunten, zoals ook in hoofdstuk 4 aangegeven. Ten eerste kan op basis van de geïncludeerde studies niet worden vastgesteld bij welke lithiumconcentraties in drinkwater de beschermende of risico-verhogende effecten optreden. De interpretatie en stratificatie van hoge en lage concentraties verschillen daarvoor te sterk. Daarnaast is in de verschillende studies in wisselende mate rekening gehouden met andere factoren die van invloed kunnen zijn op de onderzochte gezondheidseffecten (confounding factors). Met name voor complexe gezondheidssuitkomsten als zelfdoding, zelfdodingspogingen en psychiatrische opnamen is het niet duidelijk voor welke confounding factors gecompenseerd moet worden. Ook is in geen enkele studie rekening gehouden met blootstelling aan lithium via andere bronnen, zoals voedsel.

Tenslotte, lijken fenomenen als *p-HARKing*⁴⁷ en *publicatiebias*⁶⁶ een rol te spelen bij het meest onderzochte gezondheidseffect van de blootstelling aan lithium via drinkwater: risico op zelfdoding of zelfdodingspogingen. *P-HARKing* verwijst naar het aanpassen van de hypothese van een studie aan de resultaten. *Publicatiebias* houdt in dat (kleine) studies zonder significant effect minder vaak worden gepubliceerd. Een recente Zwitserse studie⁴⁷, waarbij het onderzoeksplan vooraf werd vastgelegd (en dus geen *p-HARKing* kan plaatsvinden), liet geen statistisch significant verband zien tussen lithium in drinkwater en zelfdoding.

Een belangrijke beperking van epidemiologische studies is bovendien dat gevonden associaties niet altijd betekenen dat er een causaal verband is tussen blootstelling aan lithium via drinkwater en gezondheidseffecten. Dit is met name van belang omdat een groot deel van de studies (30 van de 54) associaties op populatieniveau hebben onderzocht.

6. Beperkingen en onzekerheden

Een aantal onzekerheden in deze verkenning van mogelijke gezondheidsrisico's van blootstelling aan lithium via drinkwater in Nederland verdienen de aandacht, namelijk:

- De verkenning is gebaseerd op een beperkt overzicht van lithium concentraties in Nederlands drinkwater (zie Tabel 1). De maximale concentraties liggen waarschijnlijk hoger. In grondwater gebruikt voor de productie van drinkwater zijn bij KWR lithium concentraties bekend tot 65 µg/L. Aangezien lithium nagenoeg niet wordt verwijderd in een drinkwaterzuivering, zou dit een indicatie kunnen zijn dat de hoogste concentraties in Nederlands drinkwater een factor 5 hoger liggen dan in Tabel 1 weergegeven. Nog steeds verandert dit de kwalitatieve inschatting van het gezondheidsrisico niet (hoofdstuk 5)⁹.
- Er zijn geen betrouwbare dosis-responsgegevens beschikbaar waarmee een verband tussen de hoogte van de lithiuminname en het optreden of de ernst van gezondheidseffecten kan worden vastgesteld voor chronische blootstelling aan lithium in de algemene populatie. Zowel humane gegevens als dierstudies leveren hiervoor onvoldoende informatie op. Dit betekent dat het onduidelijk is welke

⁹ In dat geval ligt de geschatte dagelijkse inname via drinkwater een factor 577 voor volwassenen en 371 voor kinderen onder de laagste therapeutische dosis.

lithium inname via drinkwater tot welke gezondheidseffecten leidt. Daarom is bij het afleiden van de drinkwaterrichtwaarde uitgegaan van de laagste therapeutische dosis, en is er een extra onzekerheidsfactor toegepast.

- De risicoverkenning voor mensen die lithium als medicijn gebruiken is gebaseerd op de aanname dat het beleid voor het therapeutisch gebruik van lithium in Nederland wordt nageleefd zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas⁴ en het NKFK⁶⁵. De naleving van klinische en voorschrijfrichtlijnen in Nederland is over het algemeen hoog, met enkele regionale verschillen. Daarom vormt deze beperking waarschijnlijk geen groot probleem.
- Bij de interpretatie van de risicoverkenning voor mensen die lithium niet therapeutisch gebruiken, zijn de aandachtspunten met betrekking tot de geanalyseerde literatuur in Hoofdstuk 4 van belang. Dit zijn met name de beperkte inclusie van confounding factors, het feit dat het overwegend studies zijn op populatieniveau, de onderzochte concentraties in drinkwater en het niet meenemen van blootstelling aan lithium via andere bronnen, zoals voedsel.
- Er is geen rekening gehouden met de blootstelling aan lithium via andere routes, zoals voedsel. Omdat een volledige innameberekening van lithium via voedsel en drinkwater op dit moment niet mogelijk was, is in hoofdstuk 5 een kwalitatieve inschatting van de mogelijke gezondheidsrisico's gegeven. Er is hierbij uitgegaan van een consumptie van kraanwater van maximaal 2 liter water per dag voor alle volwassenen en 1,5 liter voor kinderen. Dit is een versimpeling van de werkelijkheid.

Tenslotte dient opgemerkt te worden dat er in de risicobeoordeling geen rekening gehouden wordt met het gebruik van lithiumorotaat als voedingssupplement. Dit is vrij te verkrijgen via internet en wordt onder andere aangeprezen ter bevordering van de gemoedstoestand.⁶⁷ De hoeveelheid lithium per 100 mg lithiumorotaat is zeer laag (1,2%), maar bij onjuist gebruik kan wel intoxicatie plaatsvinden.⁶⁸

7. Conclusie

In deze kennisnotitie is onderzocht wat de mogelijke gezondheidsrisico's zijn van blootstelling aan lithium via drinkwater in Nederland. Met het huidige beeld van de lithium concentraties in Nederlands drinkwater (Tabel 1), is het niet te verwachten dat blootstelling aan lithium via drinkwater tot gezondheidsproblemen leidt. Dit geldt zowel voor mensen die lithium als medicijn gebruiken als voor de rest van de bevolking. Deze conclusie is gebaseerd op het volgende:

- De waarschijnlijk relatief lage concentraties in Nederlands drinkwater (bekend maximum van 13 µg/L, mogelijk ligt dit in bepaalde regio's op hoogstens 65 µg/L).
- Inname van lithium via drinkwater in Nederland is een factor 371 tot 3000 lager dan de laagste therapeutische dosis.
- Het lithiumgehalte in het bloed van mensen die lithium therapeutisch gebruiken wordt zorgvuldig gemonitord. Daarbij wordt ook gecorrigeerd voor mogelijke extra inname van lithium, bijvoorbeeld uit drinkwater en voedsel.
- Het gebrek aan bewijs in de literatuur voor risico-verhogende effecten van blootstelling aan lithium via drinkwater op de fysieke en mentale gezondheid.

Gezien de nog bestaande onzekerheden in de risicobeoordeling (zie hoofdstuk 6) blijft het echter belangrijk om de concentraties lithium in drinkwater(bronnen) zo laag mogelijk te houden.

8. Suggesties vervolgonderzoek

Het is aan te bevelen om de komende afleiding van een gezondheidkundige grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling (Occupational Exposure Limit, OEL) voor lithium door ECHA (verwacht in 2026) te volgen, en bij nieuwe inzichten de indicatieve drinkwaterrichtwaarde zo nodig te herzien. Daarnaast kan de beschreven verkenning van de gezondheidsrisico's van blootstelling aan lithium via drinkwater in Nederland verfijnd worden door 1) het verbeteren van het overzicht van lithiumconcentraties in Nederlands drinkwater en 2) het verkrijgen van inzicht in de totale inname van lithium via zowel voedsel als drinkwater.

9. Dankwoord

De auteurs danken hun RIVM-collega's Monique van der Aa, Rik Bogers, Joëlle Hoebert, Polly Boon en Teresa Meneses Leonardo Alves voor hun waardevolle feedback op eerdere versies van deze notitie. In het bijzonder gaat onze dank uit naar Polly Boon voor haar aanvullingen over lithiuminname via voedsel in Nederland.

10. Literatuur

1. RIWA-Rijn. *Jaarrapport 2024 De Rijn*. <https://www.riwa-rijn.org/wp-content/uploads/2025/09/RIWA-2025-NL-Jaarrapport-2024-De-Rijn.pdf> (2025).
2. Hartmann, J., Affourtit, F., Zijlstra, R. H., Janson, T. J. E. & Hofman-Caris, C. H. M. *Risicobeoordeling van Opkomende Stoffen in Oppervlaktewater Voor Drinkwater (2017-2020) Probleemstoffen Op Basis van KRW-Protocol*. DOI 10.21945/RIVM-2025-0143 (2026).
3. Ministerie van IenW. *Procedure Voor Het Vaststellen van Milieukwaliteitsnormen Water En Lucht En Drinkwaternormen in Nederland*. <https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2022-11/aangepaste%20procedure%20vaststelling%20normen%2011-01-2022.pdf> (2022).
4. Farmacotherapeutisch Kompas. Lithium. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lithium> (2025).
5. Van der Aa, N. G. F. M. *et al. Drugs of Abuse and Tranquilizers in Dutch Surface Waters, Drinking Water and Wastewater. Results of Screening Monitoring 2009*. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/703719064.pdf> (2010).
6. Van der Aa, N. G. F. M. *et al. Evaluatie Signaleringsparameter Nieuwe Stoffen Drinkwaterbeleid*. <http://rivm.openrepository.com/rivm/handle/10029/620901> (2017) doi:10.21945/RIVM-2017-0091.
7. Boon, P. E., Pustjens, A. M., Te Biesebeek, J. D., Brust, G. M. H. & Castenmiller, J. J. M. Dietary intake and risk assessment of elements for 1- and 2-year-old children in the Netherlands. *Food and Chemical Toxicology* **161**, 112810 (2022).
8. Pustjens, A. M., Castenmiller, J. J. M., Te Biesebeek, J. D. & Boon, P. E. Dietary intake of protein and fat of 12- to 36-month-old children in a Dutch Total Diet Study. *Eur J Nutr* **61**, 439–446 (2022).
9. Schepens, M. *et al. Risk Assessment of Exposure to PFAS through Food and Drinking Water in the Netherlands*. 10.21945/RIVM-2023-0011 (2023).
10. Zorginstituut Nederland. Aantal DDD's 2020-2024 voor ATC-subgroep N05AN : Lithiumzouten. *GIPdatabank* https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=ddd&item=N05AN (2025).
11. Sarai, S., Mekala, H. & Lippmann, S. Lithium Suicide Prevention: A Brief Review and Reminder. *Innovations in clinical neuroscience* **15**, 30–32 (2018).

12. RIVM. Risicobeoordeling. <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/risicobeoordeling> (2025).
13. Malhi, G. S. & Outhred, T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs* **30**, 931–949 (2016).
14. ANSES. *CLH Report: [1] Lithium Carbonate; [2] Lithium Chloride; [3] Lithium Hydroxide*. <https://echa.europa.eu/documents/10162/0926d256-2ba7-3a02-3a54-91d7bfdbaf6f> (2020).
15. ECHA. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of lithium carbonate [1] lithium chloride [2] lithium hydroxide [3]. (2021).
16. ECHA. Regulatory Management Option Analysis (RMOA) Draft Lithium. (2024).
17. Luo, J. *et al.* Cancer Risk and Estimated Lithium Exposure in Drinking Groundwater in the US. *JAMA Netw. Open* **8**, (2025).
18. Kessing, L. V. *et al.* Lithium in drinking water and the incidence of bipolar disorder: A nation-wide population-based study. *Bipolar Disord.* **19**, 563–567 (2017).
19. Jakiene, V., Raskauskiene, N., Naginiene, R. & Mickuviene, N. Lithium levels in drinking water predicted the ratio of attempted to completed suicides in regions with high incidence of affective disorders: Insights from ecological study. *J. Affec. Disord. Rep.* **17**, (2024).
20. Harari, F., Bottai, M., Casimiro, E., Palm, B. & Vahter, M. Exposure to Lithium and Cesium Through Drinking Water and Thyroid Function during Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Thyroid* **25**, 1199–1208 (2015).
21. Broberg, K. *et al.* Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ. Health Perspect.* **119**, 827–830 (2011).
22. Dawson, E. B., Moore, T. D. & McGanity, W. J. Relationship of lithium metabolism to mental hospital admission and homicide. *Dis Nerv Syst* **33**, 546–556 (1972).
23. Harari, F., Åkesson, A., Casimiro, E., Lu, Y. & Vahter, M. Exposure to lithium through drinking water and calcium homeostasis during pregnancy: A longitudinal study. *Environ. Res.* **147**, 1–7 (2016).
24. Harari, F. *et al.* Environmental exposure to lithium during pregnancy and fetal size: A longitudinal study in the Argentinean Andes. *Environ. Int.* **77**, 48–54 (2015).
25. Pokorny, A. D., Sheehan, D. & Atkinson, J. Drinking water, lithium and mental hospital admissions. *Dis Nerv Syst* **33**, 649–652 (1972).
26. Schrauzer, G. N. & Shrestha, K. P. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res* **25**, 105–113 (1990).
27. Ohgami, H., Terao, T., Shiotsuki, I., Ishii, N. & Iwata, N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide¹. *Br. J. Psychiatry* **194**, 464–465 (2009).
28. Kapusta, N. D. *et al.* Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br. J. Psychiatry* **198**, 346–350 (2011).
29. Helbich, M., Leitner, M. & Kapusta, N. D. Geospatial examination of lithium in drinking water and suicide mortality. *Int J Health Geogr* **11**, 19 (2012).
30. Helbich, M., Blüml, V., Leitner, M. & Kapusta, N. D. Does altitude moderate the impact of lithium on suicide? A spatial analysis of Austria. *Geospatial Health* **7**, 209–218 (2013).
31. Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Ishii, N., Iwata, N. & Terao, T. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **10**, 6044–6048 (2013).
32. Giotakos, O., Nisianakis, P., Tsouvelas, G. & Giakalou, V.-V. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol. Trace Elem. Res.* **156**, 376–379 (2013).
33. Blüml, V. *et al.* Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 407–411 (2013).

34. Helbich, M., Leitner, M. & Kapusta, N. D. Lithium in drinking water and suicide mortality: Interplay with lithium prescriptions. *Br. J. Psychiatry* **207**, 64–71 (2015).
35. Ishii, N. *et al.* Low risk of male suicide and lithium in drinking water. *J. Clin. Psychiatry* **76**, 319–326 (2015).
36. Liaugaudaitė, V., Mickuviene, N., Raskauskiene, N., Naginiene, R. & Sher, L. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: A pilot study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **43**, 197–201 (2017).
37. Palmer, A., Cates, M. E. & Gorman, G. The Association Between Lithium in Drinking Water and Incidence of Suicide Across 15 Alabama Counties. *Crisis* **40**, 93–99 (2019).
38. Kugimiya, T. *et al.* Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan. *Bipolar Disord.* **23**, 33–40 (2021).
39. López Steinmetz, L. C., López Steinmetz, R. L., Díaz, S. L. & Godoy, J. C. Lithium in drinking water, altitude, and suicide rates in rural areas of Argentinean Andes. *Spat. Spatio-temporal Epidemiol.* **36**, (2021).
40. Izsak, B. *et al.* Investigation of the association between lithium levels in drinking water and suicide mortality in Hungary. *J. Affective Disord.* **298**, 540–547 (2022).
41. Harandi, H. *et al.* Correlation between lithium concentrations in drinking water and suicide attempt in the southeast of Iran. *Environ. Monit. Assess.* **196**, (2024).
42. Kabacs, N., Memon, A., Obinwa, T., Stochl, J. & Perez, J. Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br. J. Psychiatry* **198**, 406–407 (2011).
43. Pompili, M. *et al.* Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World J. Biol. Psychiatry* **16**, 567–574 (2015).
44. Knudsen, N. N. *et al.* Lithium in drinking water and incidence of suicide: A nationwide individual-level cohort study with 22 years of follow-up. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **14**, (2017).
45. Oliveira, P., Zagalo, J., Madeira, N. & Neves, O. Lithium in public drinking water and suicide mortality in Portugal: Initial approach. *Acta Med. Port.* **32**, 47–52 (2019).
46. Kozaka, N., Takeuchi, S., Ishii, N., Terao, T. & Kuroda, Y. Association between lithium in tap water and suicide mortality rates in Miyazaki Prefecture. *Environ. Health Prev. Med.* **25**, (2020).
47. Pichler, E.-M., Fartacek, C., Miller-Doebeling, B., Walter, M. & Plöderl, M. Too early to add lithium to drinking water? No association between lithium and suicides in a pre-registered Swiss study. *J. Affective Disord.* **367**, 598–605 (2024).
48. Gonçalves, C. *et al.* Association Between Natural Lithium Exposure and Suicide Rate: An Ecological and Biomonitoring Study in Portugal. *Nutrients* **17**, (2025).
49. Bjørklund, G. & Storchylo, O. Lithium in Drinking Water and its Potential Impact on Mental Health: A Review. *Curr. Med. Chem.* **32**, 3735–3747 (2025).
50. Ando, S. *et al.* Lithium levels in tap water and the mental health problems of adolescents: An individual-level cross-sectional survey. *J. Clin. Psychiatry* **78**, e252–e256 (2017).
51. Ishii, N. *et al.* Lithium in drinking water may be negatively associated with depressive temperament in the nonclinical population. *Clin. Neuro* **8**, 7–11 (2018).
52. Parker, W. F. *et al.* Association Between Groundwater Lithium and the Diagnosis of Bipolar Disorder and Dementia in the United States. *JAMA Psychiatry* **75**, 751–754 (2018).
53. Duthie, A. C. *et al.* Low-level lithium in drinking water and subsequent risk of dementia: Cohort study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **38**, (2023).
54. Fajardo, V. A., Fajardo, V. A., Leblanc, P. J. & Macpherson, R. E. K. Examining the Relationship between Trace Lithium in Drinking Water and the Rising Rates of Age-Adjusted Alzheimer's Disease Mortality in Texas. *J. Alzheimer's Dis.* **61**, 425–434 (2018).

55. Baranowski, B. J., Hayward, G. C., Fajardo, V. A. & MacPherson, R. E. K. Increased Prevalence of Obesity/Type 2 Diabetes and Lower Levels of Lithium in Rural Texas Counties May Explain Greater Alzheimer's Disease Risk. *J. Alzheimer's Dis.* **64**, 303–308 (2018).
56. Muronaga, M. *et al.* Lithium in drinking water and Alzheimer's dementia: Epidemiological Findings from National Data Base of Japan. *Bipolar Disord.* **24**, 788–794 (2022).
57. Liew, Z. *et al.* Association between Estimated Geocoded Residential Maternal Exposure to Lithium in Drinking Water and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring in Denmark. *JAMA Pediatr.* **177**, 617–624 (2023).
58. Strawbridge, R. & Young, A. H. Reevaluating the Association Between Autism and Lithium Exposure During Pregnancy. *JAMA Pediatr.* **177**, 1240 (2023).
59. Fajardo, V. A., LeBlanc, P. J. & Fajardo, V. A. Trace lithium in Texas tap water is negatively associated with all-cause mortality and premature death. *Appl Physiol Nutr Metab* **43**, 412–414 (2018).
60. Zarse, K. *et al.* Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans. *Eur. J. Nutr.* **50**, 387–389 (2011).
61. Curzon, M. E., Richardson, D. S. & Featherstone, J. D. Dental caries prevalence in Texas schoolchildren using water supplies with high and low lithium and fluoride. *J. Dent. Res.* **65**, 421–423 (1986).
62. Gauba, K., Tewari, A. & Chawla, H. S. Role of trace elements Se and Li in drinking water on dental caries experience. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* **11**, 15–19 (1993).
63. Liu, Y., Yuan, Y. & Luo, K. Regional Distribution of Longevity Population and Elements in Drinking Water in Jiangjin District, Chongqing City, China. *Biol. Trace Elem. Res.* **184**, 287–299 (2018).
64. Te Biesebeek, J. D., Nijkamp, M. M., Bokkers, B. G. H. & Wijnhoven, S. W. P. General Fact Sheet: General default parameters for estimating consumer exposure: Updated version 2014 [Internet]. (2014).
65. Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Lithium. *Kinderformularium* <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/236/lithium> (2025).
66. Eyre-Watt, B. *et al.* The association between lithium in drinking water and neuropsychiatric outcomes: A systematic review and meta-analysis from across 2678 regions containing 113 million people. *Aust. New Zealand J. Psychiatry* **55**, 139–152 (2021).
67. Vital Cell Life Lithium Capsules TB. *De Online Drogist* <https://tinyurl.com/4yzwubm2>.
68. van Wieringh, G., Uitvlugt, E. B. & Ponjee, G. H. M. Verwarring bij behandelaars door voedingssupplement lithiumorotaat. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 234–237 (2017).

Bijlage A

Zoekstrategie in Embase naar wetenschappelijke literatuur over de gezondheidseffecten van blootstelling aan lithium via drinkwater, specifiek voor mensen die geen lithium als medicijn gebruiken.

Zie <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/kn-2026-0008-bijlage-A.xlsx>.

Bijlage B

Resultaten literatuurstudie

Zie <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/kn-2026-0008-bijlage-B.xlsx>.