

Lithium en zwangerschap

De stand van zaken

door E.C.A. Collumbien en H.C.L.V. Kock

Samenvatting

Om vrouwen die tijdens de zwangerschap lithium gebruiken zo goed mogelijk te informeren en te begeleiden is het nodig om de risico's van lithium voor de foetus te kennen. Vanaf 1974 wordt lithium geassocieerd met de anomalie van Ebstein, een congenitale cardiale misvorming. Dit artikel bevat een kritische evaluatie van de belangrijkste onderzoeksgegevens over het effect van lithium op de foetus. Er wordt een beleid geformuleerd om lithiumgebruik in de zwangerschap te begeleiden; hierbij wordt nauwe samenwerking met de gynaecoloog voorgestaan.

Inleiding

Het nut van lithium bij de profylaxe van bipolaire stoornissen is algemeen bekend. In de westerse landen wordt 1‰ van de bevolking met lithium behandeld, onder wie vrouwen in hun reproductieve jaren. Een aantal van hen heeft kinderwens en sommigen worden onvoorzien zwanger. Volgens de cijfers van de Food and Drugs Administration gebruikt ook 1‰ van de zwangeren lithium. Het is daarom van groot belang om patiënten met kinderwens zo goed mogelijk te informeren en te begeleiden met betrekking tot het gebruik van lithium voor en tijdens de zwangerschap. Onvoldoende kennis over lithiumgebruik kan een suboptimale behandeling tot gevolg hebben. Beleidsbeslissingen zijn moeilijk omdat er nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over het teratogene effect van lithium. De laatste 25 jaar zijn gegevens verzameld die wijzen in de richting van een verhoogd risico op voornamelijk cardiale misvormingen en dan vooral het syndroom van Ebstein bij de foetus. Er worden richtlijnen geformuleerd ten aanzien van het beleid voor, tijdens en na de zwangerschap.

Teratogeniteit

Gedurende de eerste twee weken na conceptie en implantatie heeft me-

dicatie zelden een teratogeen effect. In deze periode resulteert een toxische invloed veeleer in het afsterven van het embryo. Van de tweede tot de zesde week, de periode van organogenese, is het embryo daarentegen extreem gevoelig voor teratogene stoffen. Het centrale zenuwstelsel, dat nog uitrijpt tot enige tijd na de geboorte, blijft gedurende de gehele zwangerschap kwetsbaar. Het toegenomen risico voor malformaties hoeft niet uitsluitend het gevolg van medicatie te zijn, maar kan ook zeer wel in verband staan met het gebruik van alcohol, voedingsdeficiënties, infecties en metabole stoornissen. Overzichten betreffende medicatiegebruik wijzen uit dat 90% van alle zwangere vrouwen 1 of meerdere medicamenten gebruikten tijdens de zwangerschap. De gegevens over teratogeniteit worden meestal verzameld uit niet systematisch verrichte observaties bij patiënten die tijdens de zwangerschap medicatie gebruikten. Het bewijs van een teratogeen neveneffect is moeilijk te leveren, hoewel dit vaak gemakkelijker is naarmate de stof een zeldzamere afwijking veroorzaakt. Het ontbreken van rapportage over teratogene effecten voor een bepaalde stof impliceert zeker geen veiligheid. Daarnaast kunnen studies over effecten op dieren in groot contrast staan met humaan onderzoek.

Onderzoeksgegevens

In tabel 1 worden anekdotische studies vermeld over de relatie tussen lithiumgebruik van de moeder en congenitale afwijkingen bij het kind. Hierin wordt een verhoogde incidentie van de anomalie van Ebstein gesuggereerd. Bij deze afwijking is de aanhechting van de tricuspidalisklep verplaatst in de richting van de apex met secundair hieraan een verwijding van het rechter atrium, daarbij een verkleining van de rechter ventrikel, soms een atrium septum-defect en soms een open foramen ovale of een persisterende ductus arteriosus. Deze congenitale afwijking heeft een incidentie van 1/20.000 in de doorsneepopulatie.

In tabel 2 worden belangrijke onderzoeksgegevens vermeld die het effect van lithium op de foetus samenvatten. Het 'Lithium Baby Register', een gezamenlijke Deens-Amerikaans-Canadees project opgericht in 1968 is veruit de grootste studie en bevatte bij beëindiging in 1979 informatie over 225 lithiumbaby's (kinderen van lithiumgebruiksters tijdens het eerste trimester van de betreffende zwangerschap). Van deze kinderen hadden er 25 (11%) congenitale afwijkingen. Dit is aanzienlijk hoger dan de verwachte 2% in een doorsneepopulatie. Van de 18 baby's (7,2%) met een hartafwijking, had 1/3 de anomalie van Ebstein.

Vooral door deze studie wordt lithium beschouwd als een voor mensen teratogene stof. De gegevens werden echter verzameld op basis van een vrijwillige, retrospectieve meldingsprocedure. Dit soort studies heeft als ernstige methodologische tekortkoming de informatiebias. Immers, de neiging om vooral negatieve uitkomsten te melden is bekend.

Tabel 1: Case-reports over zwangerschap met lithium

Auteurs	Patiënt	Bevinding	Commentaar
Lewis en Suris (1970)	moeder nam lithium eerste 8 weken van de zwangerschap	kind met coarctatio aortae	ander medicijngebruik onbekend
Nymgard (1970)	24-jarige vrouw	kind met misvormd uitwendig oor	
Vacaflor e.a. (1970)	29-jarige vrouw	kind met klompvoet en lumbale meningomyelocoele	moeder gebruikte tevens chloorpromazine
Aoki en Ruedi (1971)	29-jarige vrouw	chromosomale breuken in de leucocyten van het kind	moeder had lithium-intoxicatie bij de bevalling en gebruikte ook andere psychofarmaca
Nora e.a. (1974)	2 vrouwen	2 kinderen met anomalie van Ebstein	Nora suggereert als eerste een verhoogde incidentie van de anomalie bij aan lithium blootgestelde kinderen
Rane e.a. (1978)	34-jarige vrouw	kind met dextrocardie en coarctatio aortae	moeder gebruikte ook nitraxepam, piv. ampicilline en chloorthiazide
Park e.a. (1980)	1 vrouw	kind met anomalie van Ebstein	
Khandelwal e.a. (1989)	23-jarige vrouw	premature bevalling op 8 mnd. doodgeboorte	
Steffelaar en Van Wesemael (1991)	bij 18-jarige man wordt anomalie van Ebstein vastgesteld	moeder had lithium gebruikt tijdens de zwangerschap	

Daar het totale aantal zwangeren dat lithium gebruikte onbekend is kan de toename van het risico niet echt worden vastgesteld. Källén en Tandberg (1983) vonden deze relatie niet. Uit hun studie zou kunnen worden geconcludeerd dat het aantal congenitale afwijkingen toegeschreven aan lithiumgebruik niet verschilt van de frequentie die bij gebruik van andere psychofarmaca wordt gezien en met name werd in hun studie geen anomalie van Ebstein geconstateerd. Het onderzoek van Cunliff (1989) bevestigt deze resultaten, ofschoon ook hier de bestudeerde groep te klein is om een statistisch relevante uitspraak te kunnen doen.

Tabel 2: Groepsstudies

Auteurs	Onderzoeksopzet	Resultaten	Commentaar
Schou (1976)	prospectieve studie over 60 lithium-baby's zonder afwijkingen controlegroep uit hun siblings	geen toegenomen aantal lichamelijke of mentale afwijkingen na 5 jaar follow up	
Internationaal Register van Lithium Baby's (1980)	vrijwillige rapportage van artsen over baby's van moeders die lithium gebruikten in het 1e trimester	225 baby's 25 cong. misvormingen o.w. 18 cardiaal 6x anomalie van Ebstein 7x doodgeboorte 2x Down syndroom	onderrapportage van gezonde baby's (informatiebias)
Källén en Tandberg (1983)	Records Linkage Study	59 lithiumbaby's 7% cardiale misvormingen	kleine onderzoeksgroep; geen statistisch verschil aangetoond tussen lithium e.a. psychofarmaca
Källén (1988)	Joint case-control study 25 patiënten met anomalie van Ebstein 49 patiënten met tricuspidalis atresie controlegroep zonder cardiale afwijkingen 15 gevallen van anomalie van Ebstein (Rhône-Alpes-Auvergne-Frankrijk)	geen blootstelling aan lithium	
Warkany (1988)	Interview moeders van 16 kinderen met anomalie van Ebstein	1 moeder had lithium gebruikt	
Cunniff e.a. (1989) Zalstein (1990)	Prospectieve studie 50 lithiumbaby's case-control study over 59 gevallen van anomalie van Ebstein controlegroep: 168 gevallen van neuroblastoma	geen cardiologische misvormingen	kleine onderzoeksgroep

Auteurs	Onderzoeksoptzet	Resultaten	Commentaar
Jacobson e.a. (1992)	prospectieve multi center-studie over 148 vrouwen met li- thium in de zwan- gerschap	2,8% congenitale af- wijkingen versus 2,4% in controle- groep 1 vrouw brak zwan- gerschap af i.v.m. anomalie van Eb- stein	de groep is nog rela- tief klein

Wanneer het namelijk om een zo zeldzame afwijking gaat als de anomalie van Ebstein zouden er in een prospectief onderzoek meer dan 400 lithiumgebruiksters vergeleken moeten worden met een even grote groep niet-lithiumgebruiksters om een tienvoudige risicoverhoging te bewijzen (α 0,05 en p 0,08).

Ook de in tabel 2 vermelde studie van Zalstein (1990) was niet in staat de relatie lithiumgebruik, Ebstein-anomalie aannemelijk te maken. Zij onderzochten 59 kinderen met een syndroom van Ebstein geboren tussen 1971 en 1988 en vergeleken deze met een controlegroep bestaande uit 168 gevallen van neuroblastoma. Van alle moeders was er een complete ziektegeschiedenis en was het geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap bekend. Geen enkele moeder van een kind met Ebstein-anomalie leed aan een bipolaire stoornis en geen enkele was voor of tijdens deze zwangerschap met lithium behandeld. In de neuroblastomagroep leden 2 moeders aan een depressie en werd er 1 wegens een bipolaire stoornis behandeld met lithium. De waarde van case-control-studies met betrekking tot geneesmiddeltheratogeniteit ligt in de hoge sensitiviteit. Men focust immers op de ongewenste uitkomst zelf, waardoor de mogelijkheid om een kleine toename in risicofactoren te ontdekken, vergroot. Een nadeel is hier dat gegevens over medicijngebruik retrospectief verzameld worden en er rekening gehouden moet worden met de 'recall-bias' (Feldman e.a. 1989). In het geval van lithium valt deze recall-bias iets gunstiger uit omdat langdurig medicijngebruik beter herinnerd wordt dan incidenteel gebruik. Ook de overige in tabel 2 vermelde studies lijken de relatie tussen lithiumgebruik en Ebstein-anomalie niet te bevestigen. Bovendien concludeert Zalstein terecht dat, als 1‰ van de zwangere vrouwen lithium gebruikt en de incidentie van de Ebstein-anomalie 1:20.000 is, het relatieve risico (p 0,8 en α 0,05) in elk geval nooit hoger kan zijn dan 28-voudig. Dit staat in schril contrast met het relatieve risico dat uit het 'Lithium Baby Register' zou moeten worden geconcludeerd. De enige prospectieve studie werd in 1992 door Jacobson e.a. gepubliceerd. Zij beschrijven 148 vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap lithium hadden gebruikt. Het gemiddelde lithiumgebruik bedroeg 927 mg/per dag (SD 340).

Van deze vrouwen werden de zwangerschappen begeleid. Na de zwangerschap werden een aantal gegevens, waaronder zwangerschapscomplicaties, geboortegewicht, lichamelijke bijzonderheden en ontwikkelingsmijlpalen van de baby verzameld. Tijdens de zwangerschap werd echocardiografie aangeboden bij 18 weken. Als deze niet werd uitgevoerd gebeurde dit alsnog postnataal. De controlegroep bestond uit 148 vrouwen van dezelfde leeftijd. Het aantal grove congenitale afwijkingen verschilde in de lithiumgroep (2,8%) nauwelijks van de controlegroep (2,4%).

Bij één vrouw uit de lithiumgroep werd de zwangerschap afgebroken nadat echocardiografisch de diagnose anomalie van Ebstein was gesteld. Naast lithium gebruikte deze patiënte ook fluoxetine, trazodone en l-thyroxine. In de controlegroep werd 1 ventrikel septum-defect vastgesteld.

In totaal vonden wij in de literatuur van 1970 tot 1985 9 patiënten en van 1985 tot 1992 3 patiënten met een Ebstein-anomalie waarbij lithium werd gebruikt tijdens de zwangerschap. Het totaal aantal zwangeren dat in de eerste periode lithium gebruikte wordt geschat op 9.000 (bron: Elia, Katz en Simpson; zie lit.lijst). Dit zou betekenen dat het risico dat lithium een Ebstein-anomalie veroorzaakt 0,1% bedraagt wat ongeveer 20x hoger is dan het risico in de doorsneepopulatie. Een punt van kritiek op vrijwel al deze studies is dat lithiumpiegels en -doseringen niet vermeld worden, terwijl er toch aanwijzingen zijn dat vooral piekconcentraties vermeden dienen te worden. Concluderend lijkt het onwaarschijnlijk dat het zeer sterk verhoogde risico op een kind met de Ebstein-anomalie bij lithiumgebruik dat in het 'Lithium Baby Register' werd gevonden werkelijk bestaat. Het relatieve risico lijkt verhoogd maar zeker niet zodanig dat het lithiumgebruik tijdens de zwangerschap zou moeten worden ontraden.

Carbamazepine

Carbamazepine wordt in de literatuur (Cohen 1988) soms aanbevolen als alternatief voor lithium tijdens een zwangerschap. Carbamazepine wordt ook gebruikt als anti-epilepticum en jammer genoeg zijn er ook van deze groep geneesmiddelen teratogene effecten bekend. Carbamazepine is vooral onderzocht bij epilepsiepatiënten. Het probleem bij de vaststelling van een eventueel teratogeeneffect is ten eerste dat meestal een combinatie van anti-epileptica gebruikt wordt en geen carbamazepine als monotherapie en ten tweede dat epilepsie ook zonder medicatie al een verhoogd risico op congenitale afwijkingen heeft. Rosa (1991) verzamelde gegevens uit studies over de relatie van carbamazepine en spina bifida en vond 9 gevallen bij 984 gebruiksters. Dit zou een 13,7-voudige risicoverhoging betekenen.

Lyons Jones e.a. (1989) onderzochten retrospectief 18 kinderen die gedurende de zwangerschap blootgesteld waren aan carbamazepine en prospectief 72 zwangeren, van wie er 50 carbamazepine als monotherapie gebruikten. Zij concluderen dat carbamazepine een teratogene stof is op grond van de 11% craniofaciale misvormingen, de bij 26% optredende hypoplasie van vingernagels en de in 20% voorkomende ontwikkelingsachterstand. De overeenkomst tussen kinderen blootgesteld aan carbamazepine en de kinderen met 'foetaal hydantoïne syndroom' houdt waarschijnlijk verband met het metabolisme van beide stoffen tot een epoxide. Wellicht is dit epoxide het teratogene agens hetgeen verklaart dat bij een hoge concentratie van het detoxificerende enzym epoxidehydrolase het klinische syndroom minder ernstig is. Op basis van deze gegevens lijkt carbamazepine geen alternatief voor lithiumgebruik in de zwangerschap.

Perinatale effecten

Lithium bereikt de foetus via de placenta. Het lijkt belangrijk om hoge concentratie bij de moeder te vermijden omdat dit zou kunnen leiden tot intoxicatie bij de foetus. Lithiumintoxicatie is vastgesteld bij pasgeborenen (Jenniskens-Bruins en Gerards 1992) en manifesteert zich onder de vorm van hypotonie en cyanose, het zogenaamde 'floppy baby syndrome'. Deze pasgeborenen hebben vaak een hartgeruis, aritmieën, onvoldoende zuigreflex en een oppervlakkige ademhaling. Genoemde verschijnselen treden versterkt op als de baby ook nog lijdt aan een hypothyroïdie, die op zichzelf weer door lithiumgebruik zou kunnen worden geïnduceerd.

De halfwaardetijd van lithium is 20 tot 30 uur, zodat het tot 10 dagen kan duren vooraleer de lithium volledig is uitgescheiden. Het is bekend dat lithium de afgifte van schildklierhormoon belemmert. Onder deze omstandigheden is hypothyroïdie bij de foetus overigens nooit beschreven zolang de moeders euthyroïd zijn. Yoder e.a. (1984) publiceerden het zwangerschapsbeloop van 241 in het lithiumregister opgenomen zwangerschappen. Zij vonden 39% premature bevallingen, 36% macro-some kinderen (geboortegewicht hoger dan de 90e percentiel) en een perinatale mortaliteit van 8,3%. De premature bevallingen werden geassocieerd met een significant hogere lithiumdosering tijdens het eerste zwangerschapstrimester.

Aanbevelingen voor een beleid bij lithiummedicatie in de zwangerschap

Naast de risico's voor de foetus moet grondig rekening gehouden worden met het risico voor de moeder indien lithium tijdens de zwangerschap wordt gestaakt. In elk geval dienen op lithium ingestelde vrouwen

in hun reproductieve jaren behoorlijk voorgelicht te worden over deze risico's. Goede contraceptie is van essentieel belang om ongeplande zwangerschappen zoveel mogelijk te voorkomen. Bij een uitgesproken kinderwens moet het risico van staken van lithium ernstig afgewogen worden tegenover de kans op recidief. Een manische episode kan de zwangerschap in gevaar brengen door lichamelijke en psychische ontregeling en riskant gedrag. Een recidief depressie betekent eveneens toegenomen kans op lichamelijke verwaarlozing en suïcide.

Indien besloten wordt tot continuering van de lithiumtherapie, dan is nauwe samenwerking met de gynaecoloog aan te bevelen. Er zijn aanwijzingen dat bij lagere lithiumconcentraties de kans op congenitale afwijkingen en perinatale complicaties het laagst is.

Het verlagen van de lithiumspiegel verhoogt enigszins het risico op recidieven. Keller e.a. (1982) vergeleken in een prospectieve, dubbel-blinde studie 2 groepen van 47 patiënten met lithiumplasmaconcentraties van respectievelijk 0,4-0,6 mmol/l en van 0,8-1,0 mmol/l. Het beloop over 3 jaar liet voor de lager ingestelde groep 2,6x meer recidieven zien en tweemaal meer kans op subsyndromale symptomen. Dit wordt mogelijk gecompenseerd doordat de psychiatrische morbiditeit tijdens de zwangerschap lager is dan daarbuiten.

Belangrijk is vooral om constante en niet te hoge lithiumspiegels te verkrijgen door de dosering over de dag te verdelen. Optimaal is een lithiumconcentratie tussen 0,4-0,6 mmol/l reeds voorafgaande aan het moment van de conceptie. Het titreren van deze concentratie in de eerste helft van de zwangerschap kan worden bemoeilijkt door de dan toenemende glomerulaire filtratie die leidt tot verhoogde lithiumexcretie in de urine. Bovendien kan het zwangerschapsbraken juist dan aanleiding geven tot ongecontroleerde resorptie. Een in de 2e helft van de zwangerschap voorgeschreven natriumarm dieet kan leiden tot een verhoogde lithium-terugresorptie als gevolg van de natrium/lithiumcompetitie op tubulair niveau.

De kans op hypothyroïdie bij zowel moeder als kind maakt controle van de moederlijke schildklierfunctie aangewezen. Bij voorkeur dient bij de geboorte van het kind de foetale serum lithiumconcentratie zo laag mogelijk te zijn. Geadviseerd wordt daarom lithium twee tot drie dagen voor de inleiding van de baring bij 38 weken te stoppen en direct postpartum te hervatten. Op deze manier kan ook een moederlijke lithiumintoxicatie worden voorkomen die kan optreden als gevolg van de abrupte daling van de glomerulaire filtratie direct na de bevalling. Een echografisch onderzoek op congenitale afwijkingen en dan met name een foetale echocardiografie rondom de 20e zwangerschapsweek is meer dan wenselijk.

Wegens de verhoogde kans op psychische decompensatie in het kraambed is een verlengd klinisch kraambed te overwegen. Daar in de moedermelk de concentratie van lithium 10-20% van de moederlijke

serumspiegel bedraagt, dienen de voor- en nadelen van borstvoeding zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen.

Samenvatting en conclusie

Uit het literatuuronderzoek kan men concluderen dat lithium geen belangrijke teratogene stof is voor de mens. De associatie van lithium met de anomalie van Ebstein wordt geschat op 0,1%, dit wil zeggen twintig maal hoger dan in de doorsneepopulatie. Dit cijfer lijkt meer waarschijnlijk dan de vijfhonderdvoudige verhoging destijds gesuggereerd op grond van de gegevens van het Deense, Amerikaanse en Canadese Lithium Baby Register. Lithium wordt geassocieerd met foetale macrosomie en een verhoogde perinatale mortaliteit. De toename in premature bevallingen lijkt vooral samen te hangen met een hogere lithiumdosering tijdens het eerste zwangerschapstrimester. Voor de behandelend psychiater is van belang dat hij/zij lithiumgebruiksters in hun productieve leeftijd goed voorlicht en dat gestreefd wordt naar een efficiënte vorm van contraceptie bij ontbreken van zwangerschapswens. Continuering van lithium tijdens de zwangerschap is goed mogelijk als de psychiater en de gynaecoloog de aanstaande moeder in goed overleg begeleiden. Hoge lithiumspiegels moeten door een aantal bovengenoemde maatregelen vermeden worden.

Literatuur

- Aoki, F.Y., en I. Ruedi (1971), Severe lithium intoxication: management without dialysis and report of a possible teratogenic effect of lithium. *Canadian Medical Association Journal* 105: 847-848.
- Cohen, L.S., J.F. Rosenbaum en V.L. Heller (1988), Prescribing lithium for pregnant women. *The American Journal of Psychiatry* 145, 772-773.
- Cuniff, C.M., D.J. Sahn en K.L. Reed (1989), Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology* 39, 447-448.
- Donaldson, J.O. (1989), *Neurology of pregnancy*, W.B. Saunders Company, Londen.
- Elia, J., I.R. Katz en G.M. Simpson (1987), Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacology Bulletin* 23, 531-586.
- Feldman, Y., G. Koren, D. Mattice, H. Shear, E. Pellegrini en S. Macleod (1989), Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure in pregnancy. *Teratology* 40, 37-45.
- Goldfield, M., en M.R. Weinstein (1971), Lithium in pregnancy: A review with recommendations. *The American Journal of Psychiatry* 127, 888-893.
- Goldfield, M., en M.R. Weinstein (1972), Suggested schedule of lithium administration during pregnancy. *The Lancet* 1, 152.
- Goldfield, M., en M.R. Weinstein (1973), Lithiumcarbonate in obstetrics; Guidelines for clinical use. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 116, 15-22.
- Haafien, M. van, en H.W. Bruinse (1984), Lithium en zwangerschap; aanbevolen richtlijnen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 128, 2103-2105.
- Halbreich, U., en S.W. Carson (1989), Drug studies in women of childbearing age:

- ethical and methodological considerations. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 9, 328-333.
- Jacobson, S.J., K. Jones, K. Johnson, L. Ceolin, P. Kaur, D. Sahn, A. Donnenfeld, M. Rieder, R. Santelli, I. Smythe, A. Pastuszek, T. Einarson en G. Koren (1992), Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *The Lancet* 339, 530-533.
- Jenniskens-Bruins, J.J., en L.J. Gerards (1992), Lithium intoxicatie bij een pasgeborene. *Tijdschrift Kindergeneeskunde* 60, 76-78.
- Källén, B., en A. Tandberg (1983), Lithium and pregnancy: a cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 68, 134-139.
- Källén, B. (1988), Comments on teratogen update: lithium. *Teratology* 38, 597.
- Keller, M.B., P. Lavori, J. Kane, A. Gelenberg, J. Rosenbaum, E. Walzer en L. Baker (1992), Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Archives of general psychiatry* 49, 371-376.
- Khandelwal, R.S., R. Sagar, en S. Saxena (1989), Lithium in pregnancy and still birth: a case report. *British Journal of Psychiatry* 154, 114-116.
- Lewis, W.H., en O.R. Suris (1970), Treatment with lithiumcarbonate: results in 35 cases. *Texas Medicine* 66, 58-63.
- Lyons Jones, R. Lagro, K. Johnson en J. Adams (1989), Pattern of Malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 320, 1661-1666.
- Nora, J.J., A. Nora en W. Toews (1974), Lithium, Ebstein's anomaly and other congenital heart defects. *The Lancet* 2, 594.
- Nymgard, K. (1973), Personal communication to the International Register of Lithium Babies.
- Park, J.M., S. Sridaromont, E. Ledbetter en W. Terry (1980), Ebstein's anomaly of the tricuspid valve associated with prenatal exposure of lithiumcarbonate. *American Journal of Diseases of Children* 134, 703-704.
- Rane, A., G. Tomson en B. Bjarke (1978), Effects of maternal lithium therapy in a newborn infant. *Journal of Pediatrics* 93, 296-297.
- Rosa, F.W. (1991), Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 324, 674-677.
- Schou, M. (1969), Concerning the start of the 'Scandinavian register of lithium babies'. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Suppl.* 207, 96-97.
- Schou, M., M. Goldfield, M.R. Weinstein en A. Villeneuve (1973a), Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *British Medical Journal* 2, 135-136.
- Schou, M., A. Amdisen en O.R. Steenstrup (1973b), Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *British Medical Journal* 2, 137-138.
- Schou, M. (1976), What happened later to the lithium babies? A follow up study of children born without malformations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 54, 193-197.
- Schou, M., en M.R. Weinstein (1980), Problems of lithium maintenance treatment during pregnancy, delivery and lactation. *Agressologie* 21A, 7-9.
- Schou, M. (1990), Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: an update. *Journal of Clinical Psychiatry* 51, 410-413.
- Steffelaar, J.W., en J.W. Wesemael (1991), Anomalie van Ebstein van de tricuspidalisklep na expositie aan lithium voor de geboorte. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde* 155 (22), 996-998.

- Thiels, C. (1987), Pharmacotherapy of psychiatric disorder in pregnancy and during breastfeeding: a review. *Pharmacopsychiatry* 20, 133-146.
- Vacaflor, L., H. Lehmann en T. Ban (1970), Side effects and teratogenicity of lithium carbonate treatment. *Journal of Clinical Pharmacology* 10, 387-389.
- Warkany, J. (1988), Teratogen update: lithium. *Teratology* 38, 593-596.
- Weinstein, M.R., en M. Goldfield (1975), Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *The American Journal of Psychiatry* 132, 529-531.
- Yoder, M.C., J. Belik, R. Lannon en G. Pereira (1984), Infants of mothers treated with lithium during pregnancy have an increased incidence of prematurity, macrosomia and perinatal mortality. *Pediatric Research* 18, 163 A.
- Zalzstein, E., G. Koren, T. Einarson en R. Freedom (1990), A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *The American Journal of Cardiology* 65, 817-818.

Summary: Lithium and pregnancy

A review of the literature is provided to determine whether lithium is an important human teratogen. Lithium has been associated with the congenital Ebstein's anomaly. Recent studies estimate the relative risk to be twenty-fold, which amounts to about 0.1%. Lithium has been associated with fetal macrosomia and premature delivery. These risks can probably be reduced by lowering lithium serumlevels during pregnancy, without an increased risk of maternal relapse.

Recommendations are made for counseling fertile women on lithiumprophylaxis and for monitoring pregnancies of women on lithium therapy.

De auteurs zijn resp. als B-opleider psychiatrie en als opleider gynaecologie verbonden aan het Maria Ziekenhuis te Tilburg, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 1-6-1993.