

Association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD): A review

Ryzyko rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) w związku z ekspozycją na leki w okresie prenatalnym: przegląd badań

Jakub Białek^{1,A,D}, Alicja Dankowska^{1,A,D}, Małgorzata Zielonka^{2,A,D}, Agnieszka Bajkacz^{1,C,E}, Agnieszka Roszyk^{3,E}, Agata Bęben^{4,E}, Zuzanna Głowacka^{4,E,F}, Kamil Orczyk^{5,B,F}

¹ University Hospital in Wrocław, Wrocław Medical University, Poland

² Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³ Family Clinic Pawlus, Szczecin, Poland

⁴ Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

⁵ Military Specialist Outpatient Clinic (SPZOZ), Stargard, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):53–72

Address for correspondence

Jakub Białek

E-mail: kubosprzet@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on January 16, 2026

Reviewed on February 12, 2026

Accepted on February 23, 2026

Published online on September 4, 2026

Cite as

Białek J, Dankowska A, Zielonka M, et al. Association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD): A review. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2026;42(1):53–72. doi:10.17219/fpn/218457

DOI

10.17219/fpn/218457

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The aim of the study was to synthesize the evidence regarding the risk of autism spectrum disorder (ASD) following prenatal exposure to psychotropic medications, vitamins and other drugs.

The PubMed® and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “drugs pregnancy autism”; “prenatal medication ASD”; and “acetaminophen ASD”, with results sorted by relevance. Of the 200 identified records, 40 papers were selected for the final analysis. The inclusion criteria were as follows: publication between 2008 and 2025; English language; original research involving human participants; and direct relevance to the topic. Large cohort studies, meta-analyses, and systematic reviews providing complete statistical data (statistical significance, odds ratios (ORs), and risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (95% CIs)) were prioritized. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) diagnostic criteria were adopted as the reference standard. Studies not meeting these criteria, case reports, and animal studies were excluded.

The relationship between pharmacotherapy during pregnancy and ASD is complex and heterogeneous. While certain medications, such as valproic acid (VPA), constitute a proven risk factor, evidence regarding acetaminophen, antidepressants, and antipsychotics is inconclusive and subject to bias. The correlation with polytherapy involving antidepressants and antiepileptics was frequently observed. However, the authors argue this may be attributed to the hereditary nature of psychiatric disorders and suggest that, in many instances, untreated maternal illness may pose a greater threat than pharmacotherapy itself. It was also noted that vitamins, particularly folic acid, play a significant protective role. In conclusion, for women of reproductive age, it is recommended to individualize therapy, avoid high-risk medications, including polytherapy, and utilize the lowest effective doses of other drugs, while simultaneously monitoring the neurodevelopment of the offspring.

Keywords: pregnancy, drugs, risk factors, autism spectrum disorder, prenatal period

Streszczenie

Synteza i ocena jakości dowodów naukowych dotyczących ryzyka ASD (ang. *autism spectrum disorder*) po ekspozycji prenatalnej na główne leki psychiatryczne, leki z innych grup oraz niektóre witaminy.

Bazy danych PubMed® oraz Google Scholar przeszukano według słów kluczowych: „*drugs pregnancy autism*”, „*prenatal medication ASD*” oraz „*acetaminophen ASD*” z zastosowaniem sortowania wyników według trafności. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 40 prac, wyselekcjonowanych z 200 znalezionych, opublikowanych w latach 2008–2025, wyłącznie w języku angielskim, oryginalnych, z udziałem ludzi oraz dotyczących tematu. W przeglądzie priorytetowo traktowano duże badania kohortowe, metaanalizy oraz systematyczne przeglądy literatury, z uwzględnieniem pełnych danych statystycznych (istotność statystyczna, ilorazy szans, współczynniki ryzyka wraz z 95-procentowym przedziałem ufności). Jako punkt odniesienia przyjęto kryteria diagnostyczne DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Wyłączono badania niespełniające podanych kryteriów, opisy przypadków oraz badania na modelach zwierzęcych.

Związek między farmakoterapią w ciąży a ASD jest złożony i niejednorodny. Podczas gdy niektóre leki, takie jak kwas walproinowy, stanowią udowodniony czynnik ryzyka, dowody dla paracetamolu, leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych są mniej konkluzywne i obarczone ryzykiem błędu. Uwagę przykuwa politerapia z użyciem leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych, gdzie niejednokrotnie pojawiała się korelacja z częstością występowania zaburzeń, która według autorów może być też związana z dziedziczną naturą zaburzeń psychicznych. Wyniki sugerują, że w wielu przypadkach nieleczona choroba matki może stanowić większe zagrożenie dla płodu niż sama farmakoterapia. Zauważono także, iż witaminy, głównie kwas foliowy, pełnią znaczącą rolę ochronną. Podsumowując, u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się głównie indywidualizację terapii, unikanie stosowania leków o wysokim ryzyku, w tym politerapii, oraz przyjmowanie najniższych skutecznych dawek innych leków przy jednoczesnym monitorowaniu neurorozwoju potomstwa.

Słowa kluczowe: ciąża, czynniki ryzyka, leki, zaburzenia ze spektrum autyzmu, okres prenatalny

Background

Autism spectrum disorder (ASD) is currently regarded as one of the most significant challenges in contemporary child psychiatry and developmental neurology. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5), ASD is defined as a heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in 2 core domains, namely social communication and social interaction, together with restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities (American Psychiatric Association, 2013). In 2021, an estimated 61.8 million people worldwide were on the autism spectrum, with an uncertainty interval ranging from 52.1 million to 72.7 million. This corresponds to approx. 1 in 127 individuals in the global population. The age-standardized prevalence rate was 788.3 cases per 100,000 individuals.

A study demonstrated marked sex differences in ASD prevalence, with a significantly higher rate among males (1,064.7 per 100,000 individuals) than among females (508.1 per 100,000 individuals), corresponding to a global male-to-female ratio of approx. 2.1:1 (Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators, 2025). The etiology of ASD is thought to involve complex interactions between genetic susceptibility and environmental factors, including advanced parental age, exposure to toxic substances, inflammation, and nutritional deficiencies. Particular attention has been given to prenatal exposure to medications. The strongest evidence indicates an increased risk of ASD among children born to mothers who used valproic acid (VPA) during pregnancy. Valproic acid

may interfere with neuronal migration and the epigenetic regulation of neurodevelopment.

At the same time, the potential effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) remain a subject of ongoing debate. As these medications cross the placental barrier, they may affect the developing fetal brain. Given the widespread use of pharmacotherapy during pregnancy, evaluating medication safety has become a priority in research on the environmental determinants of ASD (Bölte *et al.*, 2019).

Despite numerous studies, findings concerning individual drug classes remain inconclusive. This review synthesizes the current evidence by examining antiepileptic drugs, antidepressants, analgesics, and other medication classes, with particular emphasis on the methodological aspects of the analyzed studies. It also seeks to address concerns regarding the safety of prenatal pharmacotherapy by evaluating the most recent and methodologically robust evidence available in the literature. This approach enables a more comprehensive assessment of this multifaceted issue and demonstrates that the continuing controversy more often reflects the methodological limitations of population-based studies and inadequate monitoring of medication use than robust evidence of drug-related neurotoxicity.

Methodology

The PubMed® and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “*drugs pregnancy autism*”; “*prenatal medication ASD*”; and “*acetaminophen ASD*”, with results sorted by relevance. The inclusion

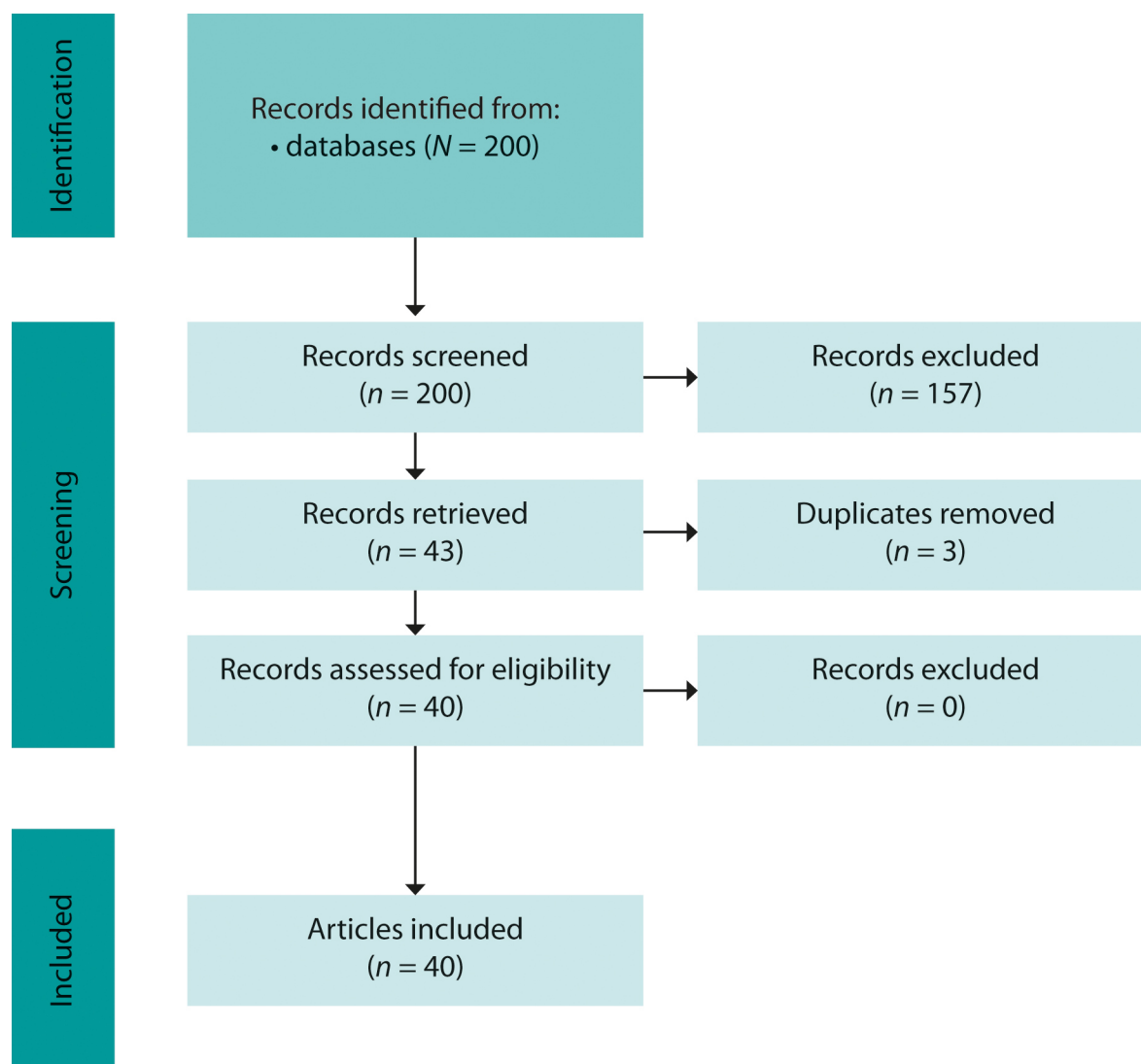


Fig. 1. Identification of studies through databases and registers

criteria were as follows: publication between 2008 and 2025; English language; original research involving human participants; and direct relevance to the topic. Large cohort studies, meta-analyses, and systematic reviews providing complete statistical data (statistical significance, odds ratios (ORs), and risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (95% CIs)) were prioritized. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) diagnostic criteria were adopted as the reference standard. Studies not meeting these criteria, case reports, and animal studies were excluded. Of the 200 identified records, 40 papers were selected for the final analysis (Fig. 1). A summary of the key findings for each drug class is presented in Table 1.

Antiseizure medications

Pharmacological management of epilepsy during pregnancy requires careful balancing of the benefits of seizure

control against the potential teratogenic risks associated with antiseizure medications. Evidence from cohort and population-based studies indicates substantial variation in the safety profiles of individual medications with respect to the risk of ASD in exposed offspring.

Available evidence consistently identifies VPA as the antiseizure medication with the greatest neurotoxic potential. A nationwide population-based cohort study conducted in Denmark ($n = 655,615$ children) demonstrated that prenatal exposure to VPA was associated with a substantially increased risk of ASD (adjusted hazard ratio (aHR) = 2.9; 95% CI: 1.7–4.9), corresponding to an almost threefold increase in ASD risk compared with the unexposed population (Christensen *et al.*, 2013). These findings were corroborated by the Scandinavian register-based study of antiepileptic drugs in pregnancy (SCAN-AED) ($N = 4,494,926$), in which the aHR associated with VPA monotherapy was 2.4 (95% CI: 2.1–2.7) (Björk *et al.*, 2022), as well as by the study by Wiggs *et al.* (2020) ($aHR = 2.30$; 95% CI: 2.03–2.61). This risk

Table 1. Summary of studies analyzed in the review on the association between medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD)

Substance/type	Study	Study population, <i>n</i>	Main findings (<i>HR/OR</i> with 95% <i>CI</i>)	Conclusions/comments
Valproic acid	Christensen <i>et al.</i> (2013); Bjørk <i>et al.</i> (2022)	>650,000; >4,000,000	<i>aHR</i> = 2.9 (1.7–4.9) (Christensen); <i>aHR</i> = 2.4 (2.1–2.7) (Bjørk)	• a strong dose-dependent causal association • the highest risk among the medications analyzed
Topiramate	Bjørk <i>et al.</i> (2022); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	>4,000,000	<i>aHR</i> = 2.8 (1.9–4.1) (population-based analysis); <i>aHR</i> = 0.99 (sibling-comparison analysis)	• an increased risk in population-based studies • the association disappears in the sibling-comparison analysis
Lamotrigine	Christensen <i>et al.</i> (2013); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	various big cohorts	<i>aHR</i> ≈ 1.0 (0.9–1.2)	• no significant increase in ASD risk • considered a safer alternative
SSRIs/general	Sujan <i>et al.</i> (2017); Hagberg <i>et al.</i> (2018)	>1,500,000 (Sweden); ≈ 195,000 (UK)	<i>HR</i> = 2.02 (population-based analysis); <i>aHR</i> = 0.83 (0.62–1.13) (sibling-comparison analysis)	• the association disappears after accounting for genetic and environmental factors (sibling-comparison analysis)
Antipsychotics/atypical	Wang <i>et al.</i> (2021); Straub <i>et al.</i> (2022)	>400,000; >3,400,000	<i>wHR</i> = 1.06 (0.70–1.60) (Wang); <i>aHR</i> = 1.06 (0.85–1.34) (Straub)	• no significant causal association • the risk is attributable to maternal illness
Paracetamol	Ji <i>et al.</i> (2020); Ahlqvist <i>et al.</i> (2024)	996 (biomarkers); 2,500,000 (Sweden)	<i>OR</i> = 2.14–3.62 (biomarkers); <i>HR</i> = 0.98 (0.93–1.04) (sibling-comparison analysis)	• large population-based studies using sibling controls do not confirm a causal association
Benzodiazepines (including Z-drugs)	Chen <i>et al.</i> (2022); Chan <i>et al.</i> (2023)	>1,500,000; >500,000	<i>HR</i> ≈ 1.13 (first trimester); <i>aHR</i> = 0.92 (0.75–1.14) (sibling-comparison analysis)	• the observed risk is attributable to confounding factors and disappears in within-family analyses
No folic acid supplementation	Bjørk <i>et al.</i> (2018)	104,946	<i>aOR</i> = 5.9–7.9 (antiseizure medication group)	• lack of folate supplementation increases the risk of autistic traits following medication exposure
Antibiotics	Choi <i>et al.</i> (2024)	>3,600,000	<i>HR</i> = 1.14 (population-based analysis); <i>aHR</i> = 1.06 (sibling-comparison analysis)	• the risk is largely attenuated by familial factors (susceptibility to infection)

aHR – adjusted hazard ratio; *aOR* – adjusted odds ratio; *HR* – hazard ratio; *OR* – odds ratio; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors; *wHR* – weighted hazard ratio.

appears to be clearly dose-dependent, with higher VPA doses (e.g., ≥750 mg/day, as reported by Bjørk *et al.*, 2022) associated with a further increase in risk estimates. The absolute risk of ASD among children prenatally exposed to VPA is substantially higher than that observed in the general population, reaching 4.42% in the Danish study (Christensen *et al.*, 2013) and 6.3% in smaller prospective studies (*n* = 238) (Bromley *et al.*, 2008). In a study assessing the clinical phenotype of exposed children (*n* = 257) using the Childhood Autism Rating Scale (CARS), the mean VPA dose was identified as a significant predictor of the severity of autistic traits. Moreover, in the group exposed to polytherapy regimens that included VPA, the proportion of children with scores consistent with ASD reached 46.7% (Wood *et al.*, 2015).

In contrast, a 2018 study reported substantially different findings (Janecka *et al.*, 2018). Although an increased risk associated with VPA exposure was initially observed, the association was no longer statistically significant after rigorous multivariable adjustment, including adjustment for the number of maternal diagnoses (*HR* = 3.15; wide 95% *CI*; *p* = 0.09). This finding may indicate that genetic and environmental factors related to the maternal underlying condition contribute to the observed association.

Similarly concerning safety signals have been reported for topiramate. In a large Scandinavian cohort study (*n* = 4,494,926), topiramate monotherapy was associated with a 2.8-fold increase in the risk of an ASD diagnosis (*aHR* = 2.8; 95% *CI*: 1.9–4.1). As with VPA, this association was dose-dependent, with a marked increase in the risk of ASD at doses ≥100 mg/day (Bjørk *et al.*, 2022). These findings were supported by a subsequent analysis by Wiggs *et al.* (2020), which reported an *aHR* of 2.26 (95% *CI*: 1.57–3.26).

In contrast to the medications discussed above, the other agents appear to have more favorable safety profiles. For lamotrigine, initial observations suggesting an increased risk (*HR* = 1.62) were attenuated after adjustment for potential confounders (*aHR* = 1.0; 95% *CI*: 0.9–1.2), with no evidence of adverse effects on neurodevelopment when used as monotherapy (Bjørk *et al.*, 2022; Christensen *et al.*, 2013; Wiggs *et al.*, 2020). Large-scale analyses have likewise found no consistent increase in ASD risk following prenatal exposure to levetiracetam, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, or phenobarbital (Bjørk *et al.*, 2022).

Findings regarding carbamazepine are also reassuring. The observed association with ASD was attenuated after adjustment for potential confounders (*HR* = 1.26;

95% *CI*: 1.09–1.46), while a sibling-comparison analysis further reduced the estimate to a non-significant *HR* of 0.94 (Wiggs *et al.*, 2020). In smaller prospective studies ($n = 55$), no cases of autism were identified among children prenatally exposed to carbamazepine (Bromley *et al.*, 2008).

Conversely, among pregnancies without folic acid supplementation, prenatal exposure to various antiseizure medications was associated with adjusted odds ratios (*aORs*) ranging from 5.9 to 7.9, depending on the child's age, through 36 months of follow-up (Björk *et al.*, 2018). This issue is discussed in greater detail in the “Vitamins” section.

When the analysis was extended to polytherapy, an increased risk of neurodevelopmental disorders was identified for 2 VPA-free combinations: levetiracetam with carbamazepine (*aHR* = 5.7; 95% *CI*: 2.3–14.3) and lamotrigine with topiramate (*aHR* = 7.4; 95% *CI*: 2.7–20.3). However, these estimates were accompanied by wide *CI*s due to the small number of children in the exposed groups (Björk *et al.*, 2022). By contrast, no significantly increased risk was observed for the combination of levetiracetam and lamotrigine (*aHR* = 1.6; 95% *CI*: 0.8–3.0) (Björk *et al.*, 2022). Importantly, CARS scores among children exposed to VPA-free polytherapy regimens did not differ from the normative range, suggesting that the presence of a specific medication with neurotoxic potential, rather than polytherapy itself, may be the principal determinant of ASD risk (Wood *et al.*, 2015).

Another fundamental aspect of VPA therapy is that its effects may depend on the body's vitamin status. Some authors have suggested that medications such as VPA may enhance vitamin D catabolism by interacting with the pregnane X receptor (PXR) and regulating the CYP24 enzyme, thereby leading to a transient vitamin D deficiency in the fetal brain. Given the neurotrophic role of vitamin D, such a deficiency may act as an environmental trigger for the phenotypic expression of autism in genetically susceptible individuals (Evatt *et al.*, 2009).

Interpretation of these findings requires careful consideration of several important methodological limitations. A major concern in observational studies is confounding by indication. More severe maternal epilepsy may be associated both with the need for higher medication doses or the use of agents such as VPA and with a genetic predisposition to ASD in the offspring. In one study, Wiggs *et al.* (2020) used a sibling-comparison analysis to minimize the influence of genetic and environmental factors shared within families. In this analysis, the association observed for VPA was substantially attenuated, with the *aHR* decreasing from 2.30 to 0.83, while the association for topiramate became entirely non-significant (*aHR* = 0.99). These findings suggest that a substantial proportion of the observed risk may be attributable to factors other than the pharmacological effects of the medications themselves. Moreover, studies of less commonly used polytherapy regimens, particularly those including topiramate, are

frequently based on small subgroups. This results in wide *CI*s, limited precision of the estimates, and an increased risk of random error.

In summary, the available evidence indicates a clear hierarchy of ASD risk among antiseizure medications. Valproic acid remains the agent with the highest documented risk, which appears to be influenced by both dose and vitamin status. Emerging evidence also suggests that caution is warranted with topiramate. Lamotrigine and levetiracetam appear to have more favorable neurodevelopmental safety profiles. However, findings from analyses accounting for familial factors suggest that genetic susceptibility and the severity of maternal illness may contribute to the observed risk to an extent comparable to, or even greater than, that of pharmacotherapy itself. These considerations underscore the need for individualized treatment.

Antidepressants

The available literature indicates that although population-based studies suggest an association between prenatal exposure to antidepressants and the risk of ASD, this association is substantially attenuated after adjustment for confounding factors, including genetic susceptibility and the severity of maternal psychiatric illness.

Key evidence comes from large registry-based studies using sibling-comparison designs. In a study of 1,580,629 Swedish children, Sujan *et al.* (2017) found that the increased risk initially observed at the population level (*aHR* = 2.02; 95% *CI*: 1.80–2.26) disappeared entirely in the within-family analysis (*aHR* = 0.83; 95% *CI*: 0.62–1.13). However, the *CI* in the latter analysis indicated lower precision, likely resulting from the smaller number of exposure-discordant sibling pairs. A similar pattern was reported by Hagberg *et al.* (2018) in a UK population-based study ($n = 194,494$). Although the cohort analysis yielded a risk estimate of 1.68 for SSRIs (95% *CI*: 1.46–1.92), the *aOR* for antidepressant-treated depression in the sibling-comparison analysis was no longer statistically significant (*aOR* = 1.53; 95% *CI*: 0.89–2.62).

A further important argument against a direct teratogenic effect of antidepressants is the lack of specificity of the association to exposure during pregnancy. Sujan *et al.* (2017) found that paternal use of antidepressants during the first trimester was associated with an increase in ASD risk similar to that observed for maternal exposure (*HR* = 1.31), suggesting a contribution of shared genetic susceptibility. Moreover, Hagberg *et al.* (2018) found no increased risk among children of women who used antidepressants for indications other than depression, such as pain or migraine (*RR* = 0.73; 95% *CI*: 0.41–1.29). Further evidence was provided by an Israeli population-based study of 96,249 children (Janecka *et al.*, 2018), in which the initially weak association between exposure to serotonergic medications and ASD (*HR* = 1.26) was completely

attenuated after adjustment for maternal overall health, measured by the number of maternal medical diagnoses ($HR = 1.06$; $p = 0.73$).

Analyses focusing on specific drug classes and the timing of exposure have yielded inconsistent findings. Rai *et al.* (2013, 2017) reported an almost twofold increase in ASD risk associated with exposure to any antidepressant ($aOR = 1.90$), with higher estimates for non-selective antidepressants ($aOR = 3.20$) than for SSRIs ($aOR = 2.03$). This association was observed primarily for individuals with autism without intellectual disability. By contrast, in a Canadian study of 145,456 children, Boukhris *et al.* (2016) found a significant increase in ASD risk only for exposure to SSRIs during the second and third trimesters ($aHR = 2.17$) and for antidepressant polytherapy ($HR = 4.39$), whereas no association was identified for tricyclic antidepressant or serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) monotherapy during late pregnancy. However, these estimates were based on a very small number of cases, including 31 children with ASD who had been exposed during the second or third trimester, which substantially limits the reliability and precision of the findings.

Initial analyses of individual active compounds suggested an increased risk associated with clomipramine, venlafaxine, citalopram, and escitalopram (Rai *et al.*, 2017; Viktorin *et al.*, 2017). However, it should be emphasized that after rigorous Holm–Bonferroni correction for multiple comparisons, none of the medications remained significantly associated with ASD (Viktorin *et al.*, 2017). The observation that higher risk estimates were associated with medications exhibiting lower affinity for the serotonin transporter (SERT) may reflect confounding by indication, as these agents may be more commonly prescribed for more severe or treatment-resistant forms of depression (Rai *et al.*, 2017).

In conclusion, the reviewed evidence indicates that the association between antidepressant use during pregnancy and ASD observed in minimally adjusted statistical models is most likely attributable to confounding factors, including genetic and environmental factors related to the maternal psychiatric disorder itself, rather than to a direct pharmacological effect. The analyses with the strongest methodologies, using sibling comparisons and paternal exposure as negative controls, do not support a causal relationship.

Antipsychotic medications

A cohort study by Wang *et al.* (2021), including 411,251 mother–child pairs, used advanced propensity score stratification to balance the exposed and unexposed groups with respect to potential confounders. The weighted hazard ratio (wHR) for ASD was 1.06 (95% CI : 0.70–1.60). Because the CI included 1.0, the possibility of no association could not be excluded, and the observed estimate may have been attributable to chance. A key component of the study was

a sibling-comparison analysis, which allowed partial control for unmeasured genetic and environmental factors shared within families. In this model, the wHR was 0.90 (95% CI : 0.40–2.01), providing no support for a causal association. However, an important methodological limitation should be noted: the number of medication-exposed children with ASD included in the sibling-comparison analysis was very small ($n = 6$), resulting in a wide CI and limited precision of the estimate. By contrast, the study indicated that untreated maternal psychiatric illness itself was an important risk factor. Among children born to mothers with psychiatric disorders who did not receive antipsychotic medications, the risk of ASD was nearly twice that observed in the general population ($wHR = 1.97$; 95% CI : 1.60–2.43).

These findings are consistent with studies based on US administrative databases (Straub *et al.*, 2022), which included more than 3.4 million pregnancies in total. Although the crude analysis indicated a more than twofold increase in ASD risk ($HR = 2.44$), the adjustment for potential confounders did not confirm a significant association for antipsychotic medications as a class ($aHR = 1.06$; 95% CI : 0.85–1.34). Analyses of individual agents yielded low risk estimates for risperidone ($aHR = 0.62$), haloperidol ($aHR = 0.98$), olanzapine ($aHR = 1.00$), and quetiapine ($aHR = 1.12$). Aripiprazole was a possible exception, with an estimated HR of 1.49 (95% CI : 0.91–2.47). However, because the CI included 1.0, this finding was not statistically significant. Nevertheless, the authors recommended further investigation of aripiprazole, noting that the observed estimate might reflect the specific clinical characteristics of patients prescribed this newer medication rather than a direct drug effect.

These findings are also reflected in a population-based study tracking more than 4.3 million births in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden (Hálfðánarson *et al.*, 2022). The initially elevated HR of 2.12 was substantially attenuated after full adjustment for maternal psychiatric diagnoses ($aHR = 1.12$; 95% CI : 0.97–1.29). In analyses stratified by pharmacological class, typical antipsychotics were not associated with ASD ($aHR = 1.06$), whereas a modest increase in risk was observed for atypical antipsychotics ($aHR = 1.26$). Importantly, a direct comparison between medication-exposed children and children born to mothers with the same psychiatric diagnoses who did not receive treatment during pregnancy revealed no significant differences in ASD risk ($aHR = 1.28$; 95% CI : 0.95–1.71). Furthermore, children born to mothers with a psychiatric diagnosis who remained untreated had a significantly higher risk than children in the general population ($aHR = 1.89$; 95% CI : 1.54–2.30), underscoring the substantial contribution of familial and disorder-related factors to the observed association.

In summary, the available studies consistently indicate that the observed increase in ASD risk is largely attributable to inadequate adjustment for confounding factors

rather than to antipsychotic exposure itself. None of the fully adjusted analyses demonstrated a statistically significant increase in the risk of ASD.

Analgesics

This section focuses on risk stratification for analgesic use during pregnancy, with particular emphasis on acetaminophen. Extensive public debate and media reports, including those published in September 2025 that referred to purported US Food and Drug Administration (FDA) guidance, have renewed concerns regarding the safety of acetaminophen in relation to ASD. However, these claims require verification through a rigorous assessment of the available scientific evidence (Lang, 2025). In recent years, media coverage has increasingly linked early exposure to acetaminophen with adverse neurodevelopmental outcomes, including ASD in susceptible children. The scientific literature suggests, however, that the current controversy surrounding the safety of acetaminophen use is largely unsupported and may reflect a misdirected medical and public discourse.

Although the debate has focused primarily on prenatal exposure, some evidence suggests that postnatal exposure may be associated with a greater risk of adverse neurodevelopmental outcomes (Zhao *et al.*, 2024). In the Boston Birth Cohort ($n = 996$), a significant dose–response relationship was identified using biomarkers measured in umbilical cord plasma as an objective indicator of exposure (Ji *et al.*, 2020). Belonging to the second and third tertiles of “acetaminophen burden” was associated with 2.14-fold and 3.62-fold higher odds of ASD, respectively, compared with the lowest-exposure group. Similar conclusions were reported in a systematic review by Prada *et al.* (2025), in which most of the included studies (5 out of 8) demonstrated a statistically significant increase in risk, while earlier meta-analyses estimated a pooled relative risk of 1.19. In addition, a prospective cohort study in which more than 50% of the participating women used acetaminophen found a specific increase in the risk of ASD accompanied by hyperkinetic symptoms ($HR = 1.51$; 95% CI : 1.19–1.92), particularly when exposure lasted longer than 20 weeks or occurred during all 3 trimesters (Liew *et al.*, 2016). However, no increase in the overall risk of ASD was observed ($HR = 1.06$; 95% CI : 0.92–1.24).

Metabolic disturbances and oxidative stress have been proposed as potential biological mechanisms underlying these associations. An earlier ecological study conducted across 8 countries (Bauer and Kriebel, 2013) reported a strong temporal correlation ($r = 0.80$) between the increasing prevalence of ASD and the replacement of acetylsalicylic acid with acetaminophen during the 1980s. The authors hypothesized that acetaminophen, which is metabolized primarily through sulfation and glucuronidation – pathways that may be immature in neonates and

impaired in children with autism – could contribute to the accumulation of toxic metabolites and immune dysregulation. However, due to the ecological design and the associated risk of ecological fallacy, these findings cannot establish causality. A more recent case–control study involving 1,134 participants (Costa *et al.*, 2024) found that analgesic use during pregnancy was associated with more than twice the odds of an ASD diagnosis ($OR = 2.26$; 95% CI : 1.29–3.95). Nevertheless, because exposure was assessed retrospectively through maternal interviews, the study was susceptible to recall bias and exposure misclassification.

Despite these findings, advanced population-based studies have challenged the existence of a causal relationship, highlighting the key role of shared genetic and environmental factors. In a Swedish cohort study of approx. 2.5 million children, Ahlqvist *et al.* (2024) found that the small increase in risk observed in the population-level analysis ($HR = 1.05$; 95% CI : 1.02–1.08) disappeared entirely in a matched sibling-comparison analysis ($HR = 0.98$; 95% CI : 0.93–1.04). These findings suggest that the observed association is attributable to familial factors shared by siblings rather than to exposure of acetaminophen itself.

A multivariable logistic regression analysis of Medicaid data ($n = 153,562$), adjusted for potential confounders, found no association between prenatal exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ASD. However, a possible increase in the odds of intellectual disability was observed ($OR = 1.26$; 95% CI : 1.10–1.46) (Chowdhury *et al.*, 2023). Notably, some analyses of acetylsalicylic acid have suggested an inverse association with ASD risk ($HR = 0.87$), which may reflect a distinct pharmacological profile or differences in the clinical indications for its use (Ahlqvist *et al.*, 2024).

The current international consensus, as reflected in statements issued by the World Health Organization (2025) and the National Health Service (2025), is that there is no evidence supporting a causal relationship between acetaminophen use and ASD. Epidemiological data also indicate that the sharp increase in ASD diagnoses – for example, the nearly 800% rise recorded in the United Kingdom between 1998 and 2018 (Russell *et al.*, 2022) – is disproportionate to the relatively stable rate of acetaminophen use. This pattern supports the view that changes in diagnostic criteria and increased public and professional awareness, rather than pharmacological factors, have played a decisive role in the observed increase.

Benzodiazepines

Benzodiazepines and Z-drugs are used to treat anxiety and sleep disorders during pregnancy. Their potential effects on fetal neurodevelopment remain a matter of debate. The available evidence suggests that the observed associations between prenatal exposure to these medications and ASD diagnoses may be attributable primarily to shared

genetic and environmental factors rather than to a direct teratogenic effect of the medications.

In a population-based study conducted in Taiwan, Chen *et al.* (2022) analyzed a large cohort of more than 1.5 million births, of which 5.0% of children ($n = 76,411$) had been exposed to benzodiazepines in utero. Exposure encompassed a broad range of benzodiazepines, including diazepam, lorazepam, and alprazolam. Initial analyses indicated a modest increase in ASD risk among prenatally exposed children. The trimester-specific *HRs* were 1.13 (95% *CI*: 1.05–1.21) for the first trimester, 1.10 (95% *CI*: 0.98–1.22) for the second trimester, and 1.21 (95% *CI*: 1.00–1.47) for the third trimester.

However, in the sibling-comparison analysis, the corresponding *aHRs* were 0.92 (95% *CI*: 0.75–1.14) for first-trimester exposure, 0.97 (95% *CI*: 0.71–1.33) for second-trimester exposure, and 1.07 (95% *CI*: 0.53–2.16) for third-trimester exposure, indicating no significant association. These findings remained unchanged in stratified analyses distinguishing between short- and long-acting benzodiazepines. The authors also acknowledged several study limitations, including reliance on prescription-dispensing data, which do not necessarily confirm that the medications were taken by the patients.

Consistent findings were reported in a subsequent study by Chan *et al.* (2023), which used data from Hong Kong and included more than 533,000 mother–child pairs. In the population-based analysis, the association was more pronounced than that observed in the Taiwanese study. The *wHR* for ASD following exposure to sedative–hypnotic medications at any time during pregnancy was 1.40 (95% *CI*: 1.13–1.73). The risk appeared to be particularly elevated for first-trimester exposure (*wHR* = 1.43; 95% *CI*: 1.09–1.89) and among male offspring (*wHR* = 1.45; 95% *CI*: 1.16–1.83). Notably, the association was not statistically significant for Z-drugs, including zopiclone and zolpidem (*wHR* = 1.22; 95% *CI*: 0.88–1.69).

As in the previous study, the key sibling-comparison analysis attenuated the observed association to the null (*wHR* = 1.10; 95% *CI*: 0.70–1.72), suggesting no direct effect of prenatal pharmacotherapy on ASD risk. The investigators also performed a negative control analysis comparing exposed children with those born to mothers who had used these medications before pregnancy but not during pregnancy. The findings further suggested that the observed association was likely attributable to maternal characteristics, such as genetic susceptibility or lifestyle factors, rather than to the pharmacological effects of the medications themselves. Important limitations included the lack of data from the private healthcare sector and the absence of information on paternal medical history.

In conclusion, both studies provide consistent evidence that the association between prenatal benzodiazepine exposure and ASD risk observed in conventional population-level analyses is most likely attributable to residual confounding rather than to a direct medication effect. In

both studies, the associations were no longer statistically significant after the application of advanced within-family control methods, and the *CI*s for the risk estimates consistently included 1.0. These findings suggest that the risk of neurodevelopmental disorders in offspring is more likely determined by factors related to maternal psychiatric illness and the family's genetic background than by pharmacotherapy itself.

Vitamins

Adequate maternal nutritional status during the periconceptional period is a fundamental determinant of fetal neurogenesis. In the context of pharmacotherapy during pregnancy, vitamin supplementation, particularly folic acid supplementation, extends beyond the prevention of neural tube defects and may serve as an important modifier of teratogenic risk. The following analysis focuses on the potential protective role of supplementation in mitigating long-term neurodevelopmental outcomes among children exposed to pharmacological agents in utero.

Available evidence indicates that folic acid supplementation has a significant protective effect among pregnant women receiving antiseizure medications. In a prospective population-based cohort study, Bjørk *et al.* (2018) analyzed data from 104,946 children, including a subgroup of 335 children exposed to antiseizure medications in utero. Among exposed children, the absence of periconceptional folic acid supplementation was associated with a markedly increased likelihood of autistic traits: the *aOR* was 5.9 (95% *CI*: 2.2–15.8) at 18 months of age and increased to 7.9 (95% *CI*: 2.5–24.9) at 36 months compared with children whose mothers received folic acid supplementation. This association was observed irrespective of the antiseizure medication regimen, including monotherapy and polytherapy with VPA, lamotrigine, carbamazepine, and other agents. However, the wide *CI*s, particularly at 36 months of age (2.5–24.9), should be noted. Their considerable width indicates limited precision of the estimate, most likely due to the relatively small number of women with epilepsy who did not take folic acid supplements.

The study also demonstrated an inverse dose–response relationship. Higher maternal plasma folate concentrations and higher supplemental folic acid doses, particularly during the first trimester, were associated with less severe autistic traits in the offspring. The period from 4 weeks before conception through the 12th week of pregnancy was identified as the critical window for supplementation (Bjørk *et al.*, 2018).

An important methodological limitation of the study by Bjørk *et al.* (2018) should be emphasized. The primary outcome was not a clinical diagnosis of ASD but the assessment of autistic traits using parent-reported screening questionnaires, namely the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and the Social Communication

Questionnaire (SCQ). Although these instruments have high specificity, their positive predictive value varies across populations and study settings. Thus, the study assessed the risk of broader neurodevelopmental difficulties rather than clinically diagnosed ASD alone.

Independent case–control analyses conducted within a large Israeli cohort of 45,300 children, including 572 cases of clinically diagnosed ASD, support a broader protective effect of supplementation with folic acid and multivitamin preparations containing vitamins A, B, C, and D (Levine *et al.*, 2018). The investigators found that maternal use of folic acid and/or multivitamin supplements before pregnancy was associated with a reduced risk of ASD in the offspring ($RR = 0.39$; 95% CI : 0.30–0.50), with an even stronger association observed for supplementation during pregnancy ($RR = 0.27$; 95% CI : 0.22–0.33). The narrow CI s indicate high precision of the estimates and substantial statistical power. Notably, a reduction in the risk of ASD was also observed among women who had used supplements up to 2 years before pregnancy.

The authors nevertheless advised caution when interpreting these findings, noting that they may reflect the so-called healthy-user bias. Mothers who use vitamin supplements over extended periods may also engage in generally healthier behaviors, which could independently contribute to a lower risk of adverse neurodevelopmental outcomes. An additional limitation of the study by Levine *et al.* (2018) was its reliance on prescription-dispensing records, which do not confirm that the supplements were taken. Moreover, data on maternal blood folate concentrations were unavailable, precluding biological verification of exposure.

Other medications

This section reviews the literature on the potential effects of heterogeneous medication classes, ranging from receptor agonists (including beta-adrenergic, muscarinic, and opioid receptors) and antibiotics to agents used during the perinatal period.

A large Danish case–control study including 5,200 children with ASD and 52,000 controls provided important evidence regarding exposure to β_2 -adrenergic receptor agonists. In utero exposure was associated with a modest increase in the odds of ASD ($aOR = 1.3$; 95% CI : 1.1–1.5) (Gidaya *et al.*, 2016). This association was noted regardless of the trimester of exposure, with OR s ranging from 1.3 to 1.5, and was also present during the preconception period ($OR = 1.3$; 95% CI : 1.0–1.6). The observed association may reflect not only a potential pharmacological effect of the medications, such as placental transfer and disruption of neuronal differentiation, but also factors related to the underlying maternal condition, despite adjustment for this variable.

An even stronger association was reported in an analysis of 34 medication groups conducted within a cohort of

more than 96,000 children enrolled in the Israeli health-care system (Janecka *et al.*, 2018). The study identified a markedly increased risk of ASD following exposure to antagonists of neuronal α -nicotinic acetylcholine receptors ($HR = 12.94$). However, this finding should be interpreted with considerable caution because of the extremely wide CI (1.35–124.25; $p = 0.03$), which indicates substantial imprecision resulting from the small number of exposed cases in this subgroup.

The same analysis identified inverse associations for several medication groups, including acetaminophen, classified as a cannabinoid receptor agonist and fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor ($HR = 0.72$), as well as muscarinic receptor agonists, such as pilocarpine and bethanechol, and opioid receptor agonists, including morphine, codeine, and tramadol (Janecka *et al.*, 2018). The authors proposed that the lower risk estimates might reflect the alleviation of maternal symptoms, particularly pain and inflammation, which is consistent with the hypothesis that maternal physiological stress contributes to the pathogenesis of ASD. It should be emphasized, however, that although opioids may exert immunomodulatory effects, any potential protective effect of acetaminophen is more likely attributable to its analgesic and antipyretic properties than to a specific anti-inflammatory mechanism.

The association between antibiotic use and ASD remains a subject of methodological debate. In a population-based study of more than 3.6 million children, prenatal antibiotic exposure was initially associated with a statistically significant increase in ASD risk ($HR = 1.14$; 95% CI : 1.11–1.17) (Choi *et al.*, 2024). However, the magnitude of the association was substantially attenuated in the sibling-comparison analysis ($aHR = 1.06$; 95% CI : 1.01–1.12). Similar conclusions emerged from subgroup analyses comparing broad-spectrum antibiotics, including extended-spectrum penicillins, second- to fourth-generation cephalosporins, macrolides, and quinolones, with narrow-spectrum agents, such as β -lactamase-sensitive penicillins, first-generation cephalosporins, and sulfonamides. The observed increase in risk appears to be largely attributable to confounding factors, such as familial or genetic susceptibility to infection, rather than to the direct neurotoxicity of antibiotics (Choi *et al.*, 2024).

Among other anti-infective agents, quinolones have been identified as a potential risk factor (Heilbrun *et al.*, 2015). Importantly, the study also drew attention to the health profile of children with ASD, who were nearly 5 times more likely than controls to require prolonged antibiotic therapy ($OR = 4.9$) and more frequently experienced adverse reactions following vaccination. These findings may indicate a broader chemical or immunological susceptibility in this patient population.

In the broader context of biological susceptibility, a case–control study by Heilbrun *et al.* (2015) suggested the existence of a subgroup of children with ASD characterized by a distinct immunological or chemical sensitivity

profile. Mothers with high scores on the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEEI), indicating greater chemical intolerance, were approx. 3 times more likely to have a child with ASD ($OR = 3.01$; 95% CI : 1.50–6.02). Moreover, compared with controls, children with ASD were nearly 5 times more likely to have a history of prolonged antibiotic treatment for recurrent infections ($OR = 4.9$; 95% CI : 2.7–8.6). These findings should, however, be interpreted with caution due to the retrospective study design and the potential for recall bias among mothers of children with a diagnosed neurodevelopmental disorder.

Pharmacological interventions during the peripartum period have also been investigated. The co-occurrence of obstetric complications and the administration of labor-inducing agents, such as synthetic oxytocin, or anesthetic agents, such as bupivacaine, has been suggested to increase the risk of ASD, with OR s ranging from 2.3 to 2.8 across cohorts, and indicating a possible synergistic effect (Smallwood *et al.*, 2016). However, the small sample size of this study warrants considerable caution, and the findings should be regarded as preliminary, pending confirmation in larger datasets.

With regard to psychoactive substances, a large cohort study ($n = 178,948$) evaluating prenatal cannabis exposure provided reassuring findings concerning the overall risk of ASD. After adjustment for key potential confounders, including tobacco smoking and socioeconomic status, no association was found between cannabis use during early pregnancy and ASD ($aHR = 1.05$; 95% CI : 0.84–1.32) (Avalos *et al.*, 2024). It should be noted, however, that among women who reported daily cannabis use, the point estimate was elevated ($aHR = 1.55$), although the wide CI (0.85–2.81) precluded definitive conclusions (Avalos *et al.*, 2024).

The final example identified in the literature was the well-established teratogenic effect of thalidomide when used during early pregnancy (Heilbrun *et al.*, 2015). A significant association was also reported for a heterogeneous category of “other medications,” including antihypertensive, anticoagulant, and antidiabetic agents (Costa *et al.*, 2024).

Although statistical associations have been observed for several medication classes, causal inference remains limited by numerous potential confounding factors. The evidence reviewed in this section provides an important basis for further investigation; however, at the current stage of knowledge, these findings should not prompt changes

in established standards of pharmacological care without further scientific validation.

Conclusions

The present synthesis of recent scientific evidence demonstrates that the relationship between prenatal pharmacotherapy and the risk of ASD is complex and heterogeneous. The literature reveals a consistent pattern: the more methodologically rigorous the study, including the adjustment for genetic factors and the use of sibling-comparison designs, the weaker the observed association between medication exposure and ASD. In many cases, inherited susceptibility to neurodevelopmental disorders, rather than the pharmacological effects of the medication itself, may be the primary factor underlying the observed association.

Valproic acid remains the most firmly established pharmacological risk factor. For antidepressants, including SSRIs and tricyclic antidepressants, as well as antipsychotics and benzodiazepines, the associations with ASD observed in population-based studies are substantially attenuated or disappear after accounting for genetic and environmental factors. Importantly, despite widespread media controversy, rigorous analyses involving millions of individuals do not support a causal relationship between prenatal acetaminophen use and ASD. Vitamin supplementation remains an important preventive consideration, with folic acid playing a particularly important protective role and being associated with a lower risk of autistic traits, especially among children prenatally exposed to antiepileptic medications.

It should be emphasized that discontinuing pharmacotherapy is not a risk-free strategy, as untreated maternal psychiatric illness may pose a greater threat to the fetus than the treatment itself. Whenever clinically feasible, medications associated with greater risk, particularly VPA, should be replaced with safer alternatives, and unnecessary polypharmacy should be avoided. Adequate vitamin supplementation and a healthy maternal lifestyle throughout pregnancy are also important components of risk reduction. Ultimately, treatment decisions should be based on an individualized assessment of risks and benefits, accompanied by appropriate monitoring of the neurodevelopment of the offspring and recognition that this issue requires further investigation.

Wprowadzenie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder* – ASD) stanowią obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej psychiatrii dziecięcej i neurologii rozwojowej. Według klasyfikacji DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) definiuje się je jako heterogenne zaburzenie neurorozwojowe, charakteryzujące się trwałymi deficytami w dwóch kluczowych obszarach: komunikacji społecznej i interakcjach społecznych oraz obecnością ograniczonych, powtarzalnych wzorców zachowań, zainteresowań lub aktywności (American Psychiatric Association, 2013). Według szacunków w 2021 r. na świecie żyło około 61,8 mln osób w spektrum autyzmu (z przedziałem niepewności od 52,1 do 72,7 mln). Oznacza to, że jedna na 127 osób w populacji globalnej jest osobą ze spektrum autyzmu. Standaryzowany względem wieku współczynnik chorobowości wyniósł 788,3 na 100 000 osób.

Badanie wykazało wyraźne różnice w występowaniu zaburzenia w zależności od płci – współczynnik ten był znacząco wyższy u mężczyzn (1064,7 na 100 000) niż u kobiet (508,1 na 100 000), co daje globalny stosunek płci wynoszący około 2,1:1 (Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators, 2025). Kluczową rolę w etiologii odgrywa interakcja między predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi, obejmującymi m.in. zaawansowany wiek rodziców, ekspozycję na toksyny, stan zapalny czy niedobory żywieniowe. Szczególne znaczenie przypisuje się farmakoterapii w okresie prenatalnym. Dowody naukowe najsilniej wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ASD u potomstwa matek przyjmujących kwas walproinowy, który może zakłócać migrację neuronów i epigenetyczną regulację neurorozwoju.

Równolegle debatuje się nad wpływem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), które, przenikając przez barierę łożyskową, mogą oddziaływać na rozwijający się mózg płodu, co w kontekście powszechnego stosowania leków w ciąży czyni analizę bezpieczeństwa farmakologicznego priorytetowym obszarem w badaniach nad środowiskowymi przyczynami autyzmu (Bölte *et al.*, 2019).

Mimo licznych badań wyniki dotyczące poszczególnych grup leków pozostają niejednoznaczne. Niniejsza praca systematyzuje obecny stan wiedzy, omawiając kolejno leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, przeciwbólowe oraz inne grupy farmaceutyków, ze szczególnym uwzględnieniem metodologicznych aspektów analizowanych badań. Skupiono się również na weryfikacji wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii okresu prenatalnego poprzez analizę najnowszych doniesień literaturowych o wysokiej wadze merytorycznej. Pozwoli to na głębszą ocenę tego wieloaspektowego zagadnienia i wykazanie, że utrzymujące się spory wynikają częściej z metodologicznych ograniczeń badań populacyjnych oraz niedostatecznego monitorowania użycia leków aniżeli z rzeczywistych dowodów na ich neurotoksyczność.

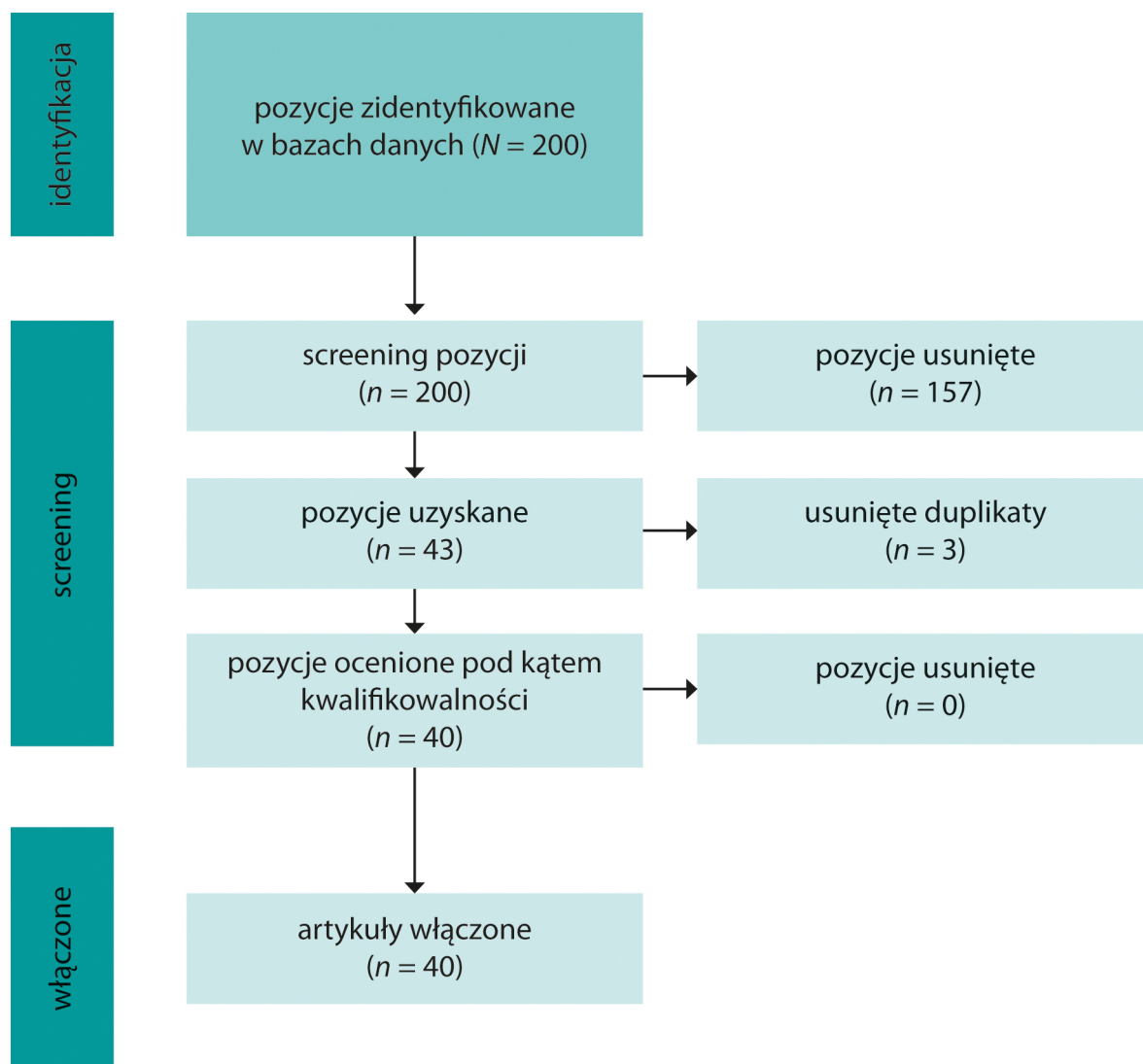
Metodologia

W celu syntezy dostępnych dowodów przeszukano bazy PubMed® i Google Scholar, wykorzystując słowa kluczowe: „drugs pregnancy autism”, „prenatal medication ASD” oraz „acetaminophen ASD”, a uzyskane wyniki posortowano według trafności. Kryteria włączenia obejmowały: publikację w latach 2008–2025, język angielski, oryginalne badania z udziałem ludzi oraz bezpośredni związek z tematem. Priorytetowo traktowano duże badania kohortowe, metaanalizy i systematyczne przeglądy literatury dostarczające pełnych danych statystycznych (istotność statystyczna, ilorazy szans, współczynniki ryzyka wraz z 95-procentowym przedziałem ufności). Jako standard referencyjny przyjęto kryteria diagnostyczne DSM-5, wykluczając badania niespełniające tych kryteriów, opisy przypadków oraz badania na modelach zwierzęcych. Z 200 zidentyfikowanych rekordów do ostatecznej analizy włączono 40 prac (ryc. 1). Zestawienie kluczowych ustaleń dla poszczególnych grup leków zaprezentowano w tabeli 1.

Leki przeciwpadaczkowe

Postępowanie farmakologiczne u ciężarnych z padaczką wymaga wyważenia między korzyściami wynikającymi z kontroli napadów a potencjalnym ryzykiem teratogenym stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Analiza badań kohortowych i populacyjnych wskazuje na istotne zróżnicowanie profilu bezpieczeństwa leków w kontekście ryzyka wystąpienia ASD.

Dostępne dane literaturowe prawie jednoznacznie wskazują na kwas walproinowy (ang. *valproic acid* – VPA) jako substancję o najwyższym potencjale neurotoksycznym. Wieloośrodkowe, populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Danii ($N = 655\,615$ dzieci) wykazało, że prenatalna ekspozycja na VPA wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka ASD (aHR [ang. *adjusted hazard ratio*; skorygowany współczynnik ryzyka] = 2,9; 95% CI [ang. *confidence interval*; przedział ufności]: 1,7–4,9), co oznacza niemal trzykrotny wzrost ryzyka względem populacji nieeksponowanej (Christensen *et al.*, 2013). Wyniki te znajdują potwierdzenie w badaniu skandynawskim SCAN-AED ($N = 4\,494\,926$), gdzie aHR dla monoterapii VPA wyniósł 2,4 (95% CI : 2,1–2,7) (Bjørk *et al.*, 2022), oraz w badaniu Wiggs *et al.* (2020) ($aHR = 2,30$; 95% CI : 2,03–2,61). Ryzyko to wykazuje wyraźną zależność od dawki – przyjmowanie VPA w wyższych dawkach (np. ≥ 750 mg/dobę wg Bjørk *et al.*, 2022) wiąże się z dalszym wzrostem wskaźników ryzyka. Bezwzględne ryzyko wystąpienia ASD u dzieci eksponowanych na VPA jest znacząco większe niż w populacji ogólnej i wynosi 4,42% w badaniu duńskim (Christensen *et al.*, 2013), a w mniejszych badaniach prospektywnych ($N = 238$) sięga nawet 6,3% (Bromley *et al.*, 2008). W badaniu oceniającym fenotyp kliniczny ($N = 257$) z wykorzystaniem skali CARS (Childhood Autism Rating



Ryc. 1. Identyfikacja badań poprzez bazy danych i rejestry

Scale) wykazano, że średnia dawka leku była istotnym predyktorem nasilenia cech autystycznych, a w grupie dzieci matek poddanych politerapii z udziałem VPA odsetek dzieci z wynikami wskazującymi na spektrum sięgał aż 46,7% (Wood *et al.*, 2015).

Zgola inne wyniki prezentuje badanie z 2018 r. (Janecka *et al.*, 2018). Choć początkowo zaobserwowano podwyższone ryzyko dla VPA, po pełnym rygorystycznym dostosowaniu modelu (uwzględniającym m.in. liczbę diagnoz matki) asocjacja ta utraciła istotność statystyczną (HR [ang. *hazard ratio*; współczynnik ryzyka] = 3,15; 95% CI : szeroki, $p = 0,09$), co może sugerować rolę czynników genetycznych i środowiskowych związanych z samą chorobą matki.

Równie istotne sygnały ostrzegawcze dotyczą topiramatu. W dużej kohorcie skandynawskiej ($N = 4\,494\,926$) wykazano, że monoterapia tym lekiem wiązała się z 2,8-krotnym wzrostem ryzyka diagnozy ASD ($aHR = 2,8$; 95% CI : 1,9–4,1). Podobnie jak w przypadku VPA efekt

ten był zależny od dawki, z wyraźnym wzrostem ryzyka przy suplementacji ≥ 100 mg/dobę (Björk *et al.*, 2022). Potwierdza to również kolejna analiza (Wiggs *et al.*, 2020), wskazująca na $aHR = 2,26$ (95% CI : 1,57–3,26).

W przeciwieństwie do wyżej wymienionych inne analizowane leki wykazują korzystniejszy profil bezpieczeństwa. W przypadku lamotryginy początkowe obserwacje sugerujące wzrost ryzyka ($HR = 1,62$) po uwzględnieniu czynników zakłócających straciły na znaczeniu ($aHR = 1,0$; 95% CI : 0,9–1,2), nie wykazując negatywnego wpływu na neurorozwoj w monoterapii (Björk *et al.*, 2022; Christensen *et al.*, 2013; Wiggs *et al.*, 2020). Szerokie analizy nie wykazały także spójnego wzrostu ryzyka ASD po ekspozycji na lewetiracetam, okskarbazepinę, gabapentynę, pregabalinę czy fenobarbital (Björk *et al.*, 2022).

Wyniki dotyczące karbamazepiny również są uspokajające. Odnotowane związki z ASD osłabły po korekcie o zmienne zakłócające ($HR = 1,26$; 95% CI : 1,09–1,46), przy czym analiza rodzeństwa obniżyła ten wskaźnik do

Tabela 1. Zestawienie omówionych w artykule badań dotyczących związku między ekspozycją na leki a ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD)

Substancja/rodzaj	Badanie (autor, rok)	Populacja (N)	Główne wyniki (HR/OR z 95% CI)	Wnioski/uwagi
Kwas walproinowy	Christensen <i>et al.</i> (2013); Bjork <i>et al.</i> (2022)	N > 650 tys.; N > 4 mln	aHR = 2,9 [1,7–4,9] (Christensen) aHR = 2,4 [2,1–2,7] (Bjork)	Silny związek przyczynowy, zależny od dawki. Najwyższe ryzyko wśród leków.
Topiramet	Bjork <i>et al.</i> (2022); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	N > 4 mln	aHR = 2,8 [1,9–4,1] (populacyjne) aHR = 0,99 (analiza rodzeństwa)	Wzrost ryzyka w badaniach ogólnych, ale zanika w analizie rodzeństwa.
Lamotrygina	Christensen <i>et al.</i> (2013); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	różne duże kohorty	aHR ≈ 1,0 [0,9–1,2]	Brak istotnego wzrostu ryzyka. Uznawana za bezpieczniejszą alternatywę.
SSRI/ogólne	Sujan <i>et al.</i> (2017); Hagberg <i>et al.</i> (2018)	N > 1,5 mln (Szwecja); N ≈ 195 tys. (Wielka Brytania)	HR = 2,02 (populacyjne) aHR = 0,83 [0,62–1,13] (analiza rodzeństwa)	Związek zanika po uwzględnieniu czynników genetycznych i środowiskowych (analiza rodzeństwa).
Przeciwpyschotyczne/atypowe	Wang <i>et al.</i> (2021); Straub <i>et al.</i> (2022)	N > 400 tys.; N > 3,4 mln	wHR = 1,06 [0,70–1,60] (Wang) aHR = 1,06 [0,85–1,34] (Straub)	Brak istotnego związku przyczynowego. Ryzyko wynika z choroby matki.
Paracetamol	Ji <i>et al.</i> (2020); Ahlqvist <i>et al.</i> (2024)	N = 996 (biomarkery); N = 2,5 mln (Szwecja)	OR = 2,14–3,62 (biomarkery) HR = 0,98 [0,93–1,04] (analiza rodzeństwa)	Duże badania populacyjne z kontrolą rodzeństwa nie potwierdzają związku przyczynowego.
Benzodiazepiny (w tym leki Z)	Chen <i>et al.</i> (2022); Chan <i>et al.</i> (2023)	N > 1,5 mln; N > 500 tys.	HR ≈ 1,13 (I trymestr) aHR = 0,92 [0,75–1,14] (analiza rodzeństwa)	Obserwowane ryzyko wynika z czynników zakłócających, zanika w analizie wewnątrzrodzinnej.
Brak suplementacji kwasu foliowego	Bjork <i>et al.</i> (2018)	N = 104 946	aOR = 5,9–7,9 (w grupie z lekami przeciwpadaczkowymi)	Brak osłony folianowej zwiększa ryzyko cech autystycznych przy ekspozycji na leki.
Antybiotyki	Choi <i>et al.</i> (2024)	N > 3,6 mln	HR = 1,14 (populacyjne) aHR = 1,06 (analiza rodzeństwa)	Ryzyko w dużej mierze atenuowane przez czynniki rodzinne (podatność na infekcje).

aHR (ang. *adjusted hazard ratio*) – skorygowany współczynnik ryzyka; aOR (ang. *adjusted odds ratio*) – skorygowany iloraz szans; ASD (ang. *autism spectrum disorder*) – zaburzenia ze spektrum autyzmu; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; HR (ang. *hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; wHR (ang. *weighted hazard ratio*) – ważony współczynnik ryzyka.

poziomu nieistotnego 0,94 (Wiggs *et al.*, 2020). W mniejszych próbach klinicznych nie odnotowano żadnych przypadków autyzmu w grupie ekspozowanej na karbamazepiny (0/55 dzieci) (Bromley *et al.*, 2008).

Jednak w przypadku braku suplementacji kwasem foliowym w ciąży w grupie ekspozowanej na różne leki przeciwpadaczkowe aOR (ang. *adjusted odds ratio*; skorygowany iloraz szans) wzrasta do poziomu 5,9–7,9 relatywnie do wieku dziecka aż do 36. miesiąca życia (Bjork *et al.*, 2018). Aspekt ten opisano szerzej w rozdziale *Witaminy*.

Rozszerzając analizę o zagadnienie politerapii w schematach niezawierających VPA, zidentyfikowano zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych dla połączeń: lewetiracetam z karbamazepiną (aHR = 5,7; 95% CI: 2,3–14,3) oraz lamotrygina z topiramatem (aHR = 7,4; 95% CI: 2,7–20,3). Jednakże wyniki te obarczone są szerokimi przedziałami ufności ze względu na małą liczebność grup (Bjork *et al.*, 2022). Nie stwierdzono natomiast podwyższonego ryzyka dla połączenia lewetiracetamu z lamotryginą (aHR = 1,6; 95% CI: 0,8–3,0) (Bjork *et al.*, 2022). Co istotne,

w politerapiach wykluczających VPA wyniki w CARS nie odbiegały od normy – sugeruje to, że kluczowym determinantem ryzyka jest obecność specyficznej substancji toksycznej, a nie samo łączenie leków (Wood *et al.*, 2015).

Innym, fundamentalnym, aspektem farmakoterapii z użyciem VPA jest jego profil działania zależny od gospodarki witaminowej organizmu. Część autorów sugeruje, że leki takie jak VPA, poprzez wiązanie z receptorem pregnanu X (ang. *pregnane X receptor* – PXR), nasilają katabolizm witaminy D (poprzez regulację enzymu CYP24), prowadząc do przejściowego niedoboru tej witaminy w mózgu płodu. Biorąc pod uwagę neurotroficzną rolę tej witaminy, można stwierdzić, że jej niedobór stanowi środowiskowy czynnik wyzwalający ekspresję fenotypową autyzmu u jednostek genetycznie podatnych (Evatt *et al.*, 2009).

Interpretacja powyższych wyników wymaga uwzględnienia istotnych ograniczeń metodologicznych. Podstawowym problemem w badaniach obserwacyjnych jest błąd systematyczny wynikający ze wskazań medycznych. Cięższa postać padaczki u matki może wiązać się zarówno z koniecznością stosowania

większych dawek lub silniejszych leków (np. VPA), jak i z genetycznym obciążeniem ryzykiem ASD u dziecka. W jednym z badań (Wiggs *et al.*, 2020) zastosowano analizę rodzeństwa (ang. *sibling control analysis*), aby zminimalizować wpływ czynników genetycznych i środowiskowych wspólnych dla rodziny. W tej analizie ryzyko dla VPA uległo znacznemu osłabieniu (aHR spadło z 2,30 do 0,83), a dla topiramatu stało się całkowicie nieistotne ($aHR = 0,99$), co sugeruje, że spora część obserwowanego ryzyka może wynikać z czynników innych niż samo działanie leku. Ponadto badania dotyczące rzadziej stosowanych politerapii (np. z topiramatem) często opierają się na małych podgrupach, co skutkuje szerokimi przedziałami ufności (mała precyzja oszacowania) i ryzykiem błędu losowego.

Podsumowując, dowody naukowe wskazują na istotną hierarchię ryzyka ASD wśród leków przeciwpadaczkowych. Kwas walproinowy pozostaje lekiem o najwyższym udokumentowanym ryzyku, zależnym od dawki i gospodarki witaminowej. Nowe dane sugerują również konieczność zachowania ostrożności w przypadku topiramatu. Lamotrygina i lewetiracetam wydają się bezpieczniejszymi alternatywami w kontekście neurorozwoju. Jednakże wyniki analiz uwzględniających czynniki rodzinne sugerują, że genetyka i ciężkość choroby matki mogą odgrywać rolę równorzędną lub nawet większą niż sama farmakoterapia, co nakazuje indywidualizację decyzji terapeutycznych.

Leki przeciwdepresyjne

Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że choć badania populacyjne sugerują korelację między prenatalną ekspozycją na leki przeciwdepresyjne a ryzykiem zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD), związek ten ulega znacznemu osłabieniu po uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak genetyka i nasilenie choroby matki.

Kluczowe dowody pochodzą z dużych badań rejestrowych wykorzystujących modele porównujące rodzeństwo. W badaniu (Sujan *et al.*, 2017) obejmującym ogromną próbę 1 580 629 szwedzkich dzieci początkowo obserwowany na poziomie populacyjnym wzrost ryzyka ($aHR = 2,02$; 95% *CI*: 1,80–2,26) całkowicie zanikł w analizie wewnątrzrodzinnej ($aHR = 0,83$; 95% *CI*: 0,62–1,13). Przedział ufności w tej ostatniej analizie sugeruje jednak niższą precyzję oszacowania wynikającą z mniejszej liczby par rodzeństwa o zróżnicowanej ekspozycji. Podobną tendencję odnotowano (Hagberg *et al.*, 2018) w badaniu na populacji brytyjskiej ($n = 194\,494$). Choć w analizie kohortowej ryzyko dla SSRI wynosiło 1,68 (95% *CI*: 1,46–1,92), to w analizie rodzeństwa aOR dla depresji leczonej lekami przeciwdepresyjnymi stracił istotność statystyczną ($aOR = 1,53$; 95% *CI*: 0,89–2,62).

Kolejnym istotnym argumentem przeciwko bezpośredniemu działaniu teratogennemu leków jest brak specyficzności związku z okresem ciąży. Wykazano (Sujan *et al.*, 2017), że ekspozycja ojcowska w pierwszym trymestrze

wiązała się z podobnym wzrostem ryzyka ASD ($HR = 1,31$) jak ekspozycja matczyna, co sugeruje rolę wspólnej podatności genetycznej. Ponadto nie stwierdzono podwyższonego ryzyka u dzieci kobiet przyjmujących antydepresanty ze wskazań innych niż depresja (np. ból, migrena), gdzie RR (ang. *risk ratio*) wynosił 0,73 (95% *CI*: 0,41–1,29) (Hagberg *et al.*, 2018). Badanie (Janecka *et al.*, 2018) na populacji izraelskiej ($n = 96\,249$) dostarczyło dalszych dowodów: początkowy słaby związek z lekami wpływającymi na układ serotoninergetyczny ($HR = 1,26$) został zupełnie zredukowany po skorygowaniu o ogólny stan zdrowia matki (liczbę diagnoz medycznych), osiągając wartość $HR = 1,06$ ($p = 0,73$).

W analizach koncentrujących się na klasach leków oraz czasie ekspozycji wyniki pozostają niejednoznaczne. Wykazano niemal dwukrotny wzrost ryzyka dla dowolnego leku ($aOR = 1,90$), z wyższymi wskaźnikami dla leków nieselektywnych ($aOR = 3,20$) niż dla SSRI ($aOR = 2,03$), przy czym efekt ten dotyczył głównie autyzmu bez niepełnosprawności intelektualnej (Rai *et al.*, 2013, 2017). Z kolei (Boukhris *et al.*, 2016) w badaniu kanadyjskim ($n = 145\,456$) istotne ryzyko odnotowano wyłącznie dla SSRI stosowanych w II i III trymestrze ($aHR = 2,17$) oraz politerapii ($HR = 4,39$), nie wykazując zależności dla monoterapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (ang. *tricyclic antidepressants* – TCA) czy inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) w późnym okresie ciąży (Boukhris *et al.*, 2016). Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania te opierały się na bardzo małej liczbie przypadków ekspozycji ($n = 31$ dzieci z ASD wyeksponowanych w II/III trymestrze), co znacząco ogranicza ich wiarygodność.

W ocenie poszczególnych substancji czynnych wstępne dane wskazywały na podwyższone ryzyko dla kломipraminy, wenlafaksyny, citalopramu oraz escitalopramu (Rai *et al.*, 2017; Viktorin *et al.*, 2017). Należy jednak podkreślić, że po zastosowaniu rygorystycznej korekty Bonferroniego–Holma żaden z analizowanych leków nie wykazał związku z ASD (Viktorin *et al.*, 2017). Obserwacja, że wyższe ryzyko wiąże się z lekami o niższym powinowactwie do transporterów serotoniny (ang. *serotonin transporter* – SERT) może wynikać z faktu przepisywania tych preparatów w cięższych lub lekoopornych postaciach depresji (Rai *et al.*, 2017).

Podsumowując, przegląd badań wskazuje, że obserwowany w prostych modelach statystycznych związek między lekami przeciwdepresyjnymi w ciąży a ASD jest najprawdopodobniej wynikiem czynników zakłócających (genetycznych i środowiskowych związanych z samą chorobą matki), a nie bezpośrednim skutkiem działania farmakologicznego. Najsilniejsze metodologicznie analizy wykorzystujące rodzeństwo i ekspozycję ojcowską jako punkt odniesienia nie potwierdzają przyczynowego charakteru tej asocjacji.

Leki przeciwpsychotyczne

Analiza kohortowa (Wang *et al.*, 2021), obejmująca grupę 411 251 par matka–dziecko, wykorzystwała zaawansowaną stratyfikację opartą na wskaźniku skłonności do zrównoważenia grup pod względem czynników zakłócających. Ważony współczynnik ryzyka (*wHR*) dla ASD wyniósł 1,06, przy *CI* wynoszącym 0,70–1,60. Przedział ufności obejmujący wartość 1,0 oznacza, że nie można wykluczyć braku wpływu leku, a obserwowany efekt może być dziełem przypadku. Kluczowym elementem badania była analiza rodzeństwa, która pozwala na kontrolę niewyjaśnionych czynników genetycznych i środowiskowych wspólnych dla rodziny. W tym modelu *wHR* wyniósł 0,90 (95% *CI*: 0,40–2,01), co silnie przemawia przeciwko związkowi przyczynowemu. Należy jednak odnotować istotne ograniczenie metodologiczne: w analizie rodzeństwa liczba dzieci z ASD eksponowanych na leki była bardzo mała ($n = 6$), co skutkowało bardzo szerokim przedziałem ufności i ograniczoną precyzją oszacowania. Badanie wykazało natomiast, że to nieleczona choroba psychiczna matki jest istotnym czynnikiem ryzyka – u dzieci matek z zaburzeniami psychicznymi, które nie przyjmowały leków, ryzyko ASD było niemal dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (*wHR* = 1,97; 95% *CI*: 1,60–2,43).

Wnioski te korelują z wynikami badań opartych na amerykańskich bazach danych (Straub *et al.*, 2022), które objęły łącznie ponad 3,4 mln ciąży. Choć dane wskazywały na ponad dwukrotny wzrost ryzyka (*HR* = 2,44), po uwzględnieniu czynników zakłócających nie potwierdzono istotnego związku przyczynowo-skutkowego dla całej klasy leków (*aHR* = 1,06; 95% *CI*: 0,85–1,34). Szczegółowa analiza substancji czynnych wykazała niskie ryzyko dla: rysperydonu (*aHR* = 0,62), haloperydolu (*aHR* = 0,98), olanzapiny (*aHR* = 1,00) oraz kwetiapiny (*aHR* = 1,12). Wyjątek stanowił aripiprazol, dla którego oszacowano *HR* na poziomie 1,49 przy *CI*: 0,91–2,47. Ponieważ dolna granica przedziału ufności jest mniejsza od jedności, wynik ten nie jest istotny statystycznie. Autorzy sugerują jednak potrzebę dalszej obserwacji działania tego leku, nie wykluczając, że wynik może być efektem specyficznego profilu pacjentek stosujących ten nowszy lek.

Powyższe obserwacje znajdują również odzwierciedlenie w badaniach populacji nordyckiej obejmujących ponad 4,3 mln urodzeń z Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii i Szwecji (Hálfðánarson *et al.*, 2022). Pierwotnie podwyższone *HR* = 2,12 uległo redukcji po pełnej korekcie o diagnozy psychiatryczne matki (*aHR* = 1,12; 95% *CI*: 0,97–1,29). W podziale na grupy farmakologiczne typowe leki przeciwpsychotyczne nie wykazały związku z ASD (*aHR* = 1,06), natomiast dla leków atypowych odnotowano nieznaczny wzrost ryzyka (*aHR* = 1,26). Warto podkreślić, że bezpośrednie porównanie dzieci eksponowanych na leki z grupą kontrolną dzieci matek z tymi samymi diagnozami, lecz nieleczonych w trakcie ciąży, nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania autyzmu (*aHR* = 1,28;

95% *CI*: 0,95–1,71). Co więcej, porównanie dzieci matek z diagnozą, ale nieleczonych, do populacji ogólnej wykazało istotny wzrost ryzyka (*aHR* = 1,89; 95% *CI*: 1,54–2,30), co potwierdza decydującą rolę czynników genetycznych.

Podsumowując, badania konsekwentnie wskazują, że obserwowany w danych wzrost ryzyka ma charakter pozorny i wynika głównie z braku odpowiedniej korekty o zmienne zakłócające. W żadnym z nich nie wykazano istotnego statystycznie ryzyka.

Leki przeciwbólowe

Niniejszy rozdział koncentruje się na stratyfikacji ryzyka stosowania leków przeciwbólowych w ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem paracetamolu. Szeroka debata publiczna oraz doniesienia medialne, w tym te z września 2025 r. powołujące się na rzekome wytyczne amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), zaktualizowały pytania o bezpieczeństwo tego leku w kontekście zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD). Weryfikacja tych tez wymaga jednak oparcia się na rygorystycznej analizie dostępnych danych naukowych (Lang, 2025). W ostatnich latach narastają obawy medialne wiążące wczesną ekspozycję na paracetamol z wystąpieniem uszkodzeń neurorozwojowych, w tym spektrum autyzmu u podatnych dzieci. W literaturze przedmiotu wskazuje się, że obecne kontrowersje wokół bezpieczeństwa stosowania paracetamolu są w dużej mierze nieuzasadnione i wynikają z błędnego ukierunkowania dyskursu medycznego oraz publicznego.

Podczas gdy debata koncentruje się głównie na okresie prenatalnym, część dowodów naukowych sugeruje, że to jednak ekspozycja po urodzeniu wiąże się z wyższym ryzykiem uszkodzeń neurorozwojowych (Zhao *et al.*, 2024). W badaniu kohortowym Boston Birth Cohort ($n = 996$) wykazano istotną zależność typu dawka–odpowiedź, wykorzystując biomarkery z osocza pępowinowego jako obiektywną miarę ekspozycji (Ji *et al.*, 2020). Przynależność do drugiego i trzeciego tercyla „obciążenia paracetamolem” wiązała się ze wzrostem ryzyka ASD odpowiednio o 2,14 (*OR* [ang. *odds ratio*; iloraz szans]) oraz 3,62 (*OR*) w porównaniu z grupą o najniższej ekspozycji. Zbieżne wnioski płyną z przeglądu systematycznego (Prada *et al.*, 2025), gdzie większość analizowanych prac (5 z 8) potwierdziła statystycznie istotny wzrost ryzyka, a wcześniejsze metaanalizy oszacowały łączne ryzyko względne na poziomie 1,19. Dodatkowo prospektywne badanie kohortowe (Liew *et al.*, 2016) z udziałem kobiet, z których ponad 50% stosowało paracetamol, wykazało specyficzny wzrost ryzyka dla ASD współwystępującego z objawami hiperkinetycznymi (*HR* = 1,51; 95% *CI*: 1,19–1,92), szczególnie przy ekspozycji trwającej powyżej 20 tygodni lub obejmującej wszystkie trymestry. Nie odnotowano jednak wzrostu ryzyka dla ogółu diagnoz ASD (*HR* = 1,06; 95% *CI*: 0,92–1,24).

Jako potencjalne podłoże biologiczne tych korelacji wskazuje się zaburzenia metaboliczne i stres oksydacyjny.

Wcześniejsze badania ekologiczne w 8 krajach (Bauer i Kriebel, 2013) sugerowały zbieżność czasową ($r = 0,80$) między wzrostem prevalencji ASD a zastąpieniem kwasu acetylosalicylowego paracetamolem w latach 80. XX w. Autorzy postulowali, że paracetamol, metabolizowany przez sulfonację i glukuronidację (szlaki często niewydolne u noworodków i dzieci z autyzmem), może prowadzić do akumulacji toksycznych metabolitów i dysregulacji immunologicznej. Niestety ze względu na konstrukcję badania (błąd ekologiczny) nie mogą one dowodzić przyczynowości. Nowsze analizy kliniczno-kontrolne (Costa *et al.*, 2024) ($n = 1134$) wykazały, że stosowanie leków przeciwbólowych w ciąży wiąże się z ponaddwukrotnym wzrostem ryzyka diagnozy ASD ($OR = 2,26$; 95% CI : 1,29–3,95), choć badanie to, oparte na wywiadach, jest obarczone ryzykiem błędu systematycznego wynikającego z retrospektywnej oceny ekspozycji przez matki.

Mimo powyższych zaawansowane badania populacyjne podważają istnienie związku przyczynowo-skutkowego, wskazując na kluczową rolę czynników genetycznych i środowiskowych. W szwedzkim badaniu kohortowym (Ahlqvist *et al.*, 2024), obejmującym aż 2,5 mln dzieci, początkowo obserwowany niewielki wzrost $HR = 1,05$ (95% CI : 1,02–1,08) zanikł całkowicie w analizie porównawczej dopasowanych par rodzeństwa ($HR = 0,98$; 95% CI : 0,93–1,04). Sugeruje to, że nie lek, a wspólne czynniki rodzinne determinują wystąpienie zaburzeń.

Wielomianowa regresja logistyczna na danych Medicaid ($n = 153\,562$) uwzględniająca czynniki zakłócające nie wykazała związku niesteroidowych leków przeciwzapalnych z ASD, choć odnotowano potencjalny wzrost $OR = 1,26$ (95% CI : 1,10–1,46) niepełnosprawności intelektualnej (Chowdhury *et al.*, 2023). Co istotne, w przypadku kwasu acetylosalicylowego niektóre analizy sugerują wręcz odwrotną korelację ($HR = 0,87$), co może wskazywać na odmienny profil oddziaływania lub specyfikę wskazań medycznych do jego stosowania (Ahlqvist *et al.*, 2024).

Aktualny konsensus międzynarodowy, reprezentowany m.in. przez WHO (World Health Organization, 2025) oraz NHS (National Health Service, 2025), utrzymuje, że brak jest spójnych dowodów na przyczynowy charakter związku między stosowaniem paracetamolu a autyzmem. Dane epidemiologiczne wskazują również, że gwałtowny wzrost diagnoz ASD, np. o blisko 800% w Wielkiej Brytanii w latach 1998–2018 (Russell *et al.*, 2022), jest nieproporcjonalny do relatywnie stabilnego poziomu stosowania paracetamolu, co przemawia za decydującą rolą zmian w kryteriach diagnostycznych i świadomości społecznej, a nie czynników farmakologicznych.

Benzodiazepiny

Leki z grupy benzodiazepin oraz leki Z są stosowane w leczeniu lęku i zaburzeń snu u kobiet ciężarnych. Ich potencjalny wpływ na neurorozwój płodu pozostaje nadal

przedmiotem dyskusji. Dostępne dane sugerują, że obserwowane związki między ekspozycją na te substancje a diagnozą ASD mogą wynikać raczej z czynników genetycznych i środowiskowych, a nie z bezpośredniego działania teratogennego leków.

W badaniu (Chen *et al.*, 2022) populacyjnym przeprowadzonym na Tajwanie przeanalizowano imponującą kohortę ponad 1,5 mln urodzeń, z czego 5,0% dzieci ($n = 76411$) było ekspozowanych na benzodiazepiny w życiu płodowym. Objęto ekspozycję na szerokie spektrum benzodiazepin (m.in. diazepam, lorazepam, alprazolam), gdzie wstępne analizy wykazały nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia ASD u dzieci ekspozowanych prenatalnie. HR dla poszczególnych trymestrów wynosiły odpowiednio: 1,13 (95% CI : 1,05–1,21) dla pierwszego, 1,10 (95% CI : 0,98–1,22) dla drugiego oraz 1,21 (95% CI : 1,00–1,47) dla trzeciego trymestru.

Jednakże po zastosowaniu modelu analizującego rodzeństwo w modelu rodzinnym aHR wyniosły: 0,92 (95% CI : 0,75–1,14) dla pierwszego trymestru, 0,97 (95% CI : 0,71–1,33) dla drugiego i 1,07 (95% CI : 0,53–2,16) dla trzeciego, co wskazuje na brak asocjacji. Wynik ten pozostał niezmienny również w analizie stratyfikowanej uwzględniającej podział na benzodiazepiny krótko i długo działające. Autorzy wskazują również na ograniczenia badania, takie jak oparcie się na danych o wystawionych receptach, co nie jest równoznaczne z faktycznym przyjęciem leku przez pacjentkę.

Zbieżne wyniki uzyskano w kolejnym badaniu (Chan *et al.*, 2023), opartym na danych z Hongkongu, obejmujących ponad 533 tys. par matka–dziecko. W analizie populacyjnej odnotowano wyraźniejszy sygnał niż w badaniu tajwańskim: wHR dla ASD po ekspozycji na leki uspokajające w dowolnym momencie ciąży wyniósł 1,40 (95% CI : 1,13–1,73). Ryzyko to wydawało się szczególnie podwyższone w przypadku ekspozycji w pierwszym trymestrze ($wHR = 1,43$; 95% CI : 1,09–1,89) oraz w podgrupie chłopców ($wHR = 1,45$; 95% CI : 1,16–1,83). Co istotne, związek ten nie był istotny dla leków Z (zopiklon, zolpidem; $wHR = 1,22$; 95% CI : 0,88–1,69).

Podobnie jak w poprzednim badaniu kluczowa analiza z dopasowaniem rodzeństwa zniósła obserwowaną zależność ($wHR = 1,10$; 95% CI : 0,70–1,72), sugerując brak bezpośredniego wpływu farmakoterapii na ryzyko autyzmu. Badacze zastosowali również tak zwaną kontrolę negatywną, czyli porównanie z matkami przyjmującymi leki przed ciążą, ale nie w jej trakcie. Potwierdziła ona, że obserwowane ryzyko wynika prawdopodobnie z czynników związanych z samą matką (np. genetyka, styl życia), a nie z działania farmakologicznego leków. Ograniczeniami badania pozostają niestety brak danych z sektora prywatnego oraz brak informacji o historii medycznej ojców.

Reasumując, oba badania dostarczają spójnych dowodów na to, że obserwowany w prostych analizach populacyjnych związek między prenatalną ekspozycją na benzodiazepiny a ryzykiem ASD jest artefaktem statystycznym, wynikającym z czynników zakłócających. Zastosowanie

zaawansowanych metod kontroli wewnątrzrodzinnej w obu przypadkach doprowadziło do zaniku istotności statystycznej, a przedziały ufności dla oszacowań ryzyka konsekwentnie obejmowały wartość 1,0. Wyniki te sugerują, że nie farmakoterapia, lecz najprawdopodobniej czynniki związane z kondycją psychiczną matki i tłem genetycznym rodziny determinują ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych u dziecka.

Witaminy

Prawidłowy stan odżywienia matki w okresie około-koncepcyjnym stanowi jeden z fundamentalnych czynników determinujących neurogenezę płodu. W kontekście farmakoterapii stosowanej w czasie ciąży suplementacja witaminowa, w szczególności kwasem foliowym, przestaje być jedynie elementem profilaktyki wad cewy nerwowej, a staje się kluczowym modyfikatorem ryzyka teratogenego. Poniższa analiza koncentruje się na potencjale protekcyjnym suplementów w niwelowaniu odległych skutków neurorozwojowych u dzieci eksponowanych *in utero* na czynniki farmakologiczne.

Dostępne dowody wskazują na istotny, ochronny wpływ suplementacji kwasem foliowym u kobiet ciężarnych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. W prospektywnym, populacyjnym badaniu kohortowym (Björk *et al.*, 2018) przeanalizowano dane 104 946 dzieci, w tym podgrupę 335 dzieci eksponowanych na leki przeciwpadaczkowe w życiu płodowym. Wykazano, że brak osłony folianowej w grupie eksponowanej wiąże się z wyraźnym wzrostem ryzyka wystąpienia cech autystycznych u potomstwa: *aOR* wyniósł 5,9 (95% *CI*: 2,2–15,8) w 18. miesiącu życia oraz wzrósł do nawet 7,9 (95% *CI*: 2,5–24,9) w 36. miesiącu życia w porównaniu z grupą suplementującą foliany. Efekt ten obserwowano niezależnie od profilu farmakoterapii (monoterapia *vs* politerapia, w tym VPA, lamotrygina, karbamazepina i inne). Należy jednak zwrócić uwagę na szerokie przedziały ufności w tych szacunkach, szczególnie w 36. miesiącu życia (od 2,5 do 24,9). Tak duża rozpiętość wskazuje na mniejszą precyzję oszacowania, co wynika z relatywnie małej liczebności grupy kobiet z padaczką nieprzyjmujących suplementów.

Badanie ujawniło również odwrotną korelację typu dawka--odpowiedź: wyższe stężenie folianów w osoczu matki oraz wyższe dawki suplementacyjne (zwłaszcza w I trymestrze) wiązały się z mniejszym nasileniem cech autystycznych. Za krytyczne okno terapeutyczne uznano okres od 4 tygodni przed poczęciem do 12. tygodnia ciąży (Björk *et al.*, 2018).

Warto podkreślić istotne ograniczenie metodologiczne pracy Björk *et al.* (2018) – punktem końcowym nie była diagnoza kliniczna, lecz ocena cech autystycznych za pomocą kwestionariuszy rodzicielskich (M-CHAT [ang. *Modified Checklist for Autism in Toddlers*; Zmodyfikowany Kwestionariusz Autyzmu w Okresie Poniemowlęcym] oraz

SCQ [ang. *Social Communication Questionnaire*; Kwestionariusz Komunikacji Społecznej]). Narzędzia te mają wysoką specyficzność, ale zmienną pozytywną wartość predykcyjną. Oznacza to, że badanie oceniało ryzyko dysfunkcji neurorozwojowych szerzej niż tylko w kontekście pełnoobjawowego autyzmu.

Niezależne analizy typu *case-control* (Levine *et al.*, 2018) przeprowadzone na dużej kohorcie izraelskiej ($n = 45\,300$), w której zidentyfikowano 572 przypadki klinicznie zdiagnozowanego ASD, potwierdzają szerszy efekt ochronny suplementacji obejmującej kwas foliowy oraz kompleksy multiwitaminowe (wit. A, B, C, D). Badacze wykazali, że stosowanie kwasu foliowego i/lub multiwitamin przed ciążą wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem ASD u potomstwa ($RR = 0,39$; 95% *CI*: 0,30–0,50), a efekt ten był jeszcze silniejszy przy suplementacji w trakcie ciąży ($RR = 0,27$; 95% *CI*: 0,22–0,33). Wąskie przedziały ufności w tym badaniu świadczą o wysokiej precyzji oszacowań i dużej mocy statystycznej próby. Co ciekawe, analiza wykazała redukcję ryzyka nawet w przypadku suplementacji stosowanej na 2 lata przed ciążą.

Autorzy sugerują jednak ostrożność w interpretacji tego wyniku, wskazując, że może on odzwierciedlać tak zwany błąd zdrowego użytkownika – matki przyjmujące witaminy długofalowo mogą prowadzić ogólnie zdrowszy tryb życia, co samo w sobie działa protekcyjnie. Co więcej, ograniczeniem wspomnianego badania (Levine *et al.*, 2018) jest oparcie się na danych o realizacji recept, co nie jest jednoznaczne z faktycznym spożyciem suplementów przez pacjentki. Brak też danych o stężeniu folianów we krwi, co uniemożliwiło weryfikację biologiczną.

Inne leki

Poniższy rozdział stanowi przegląd literatury dotyczący wpływu heterogennych grup leków – od agonistów receptorów (m.in. β -adrenergicznych, muskarynowych, opioidowych), poprzez antybiotyki, aż po środki stosowane w okresie okołoporodowym.

Duże duńskie badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 5200 przypadków ASD oraz 52 000 osób z grupy kontrolnej dostarcza istotnych danych na temat wpływu agonistów receptora β_2 -adrenergicznego. Wykazano w nim, że ekspozycja *in utero* wiąże się z umiarkowanym wzrostem ryzyka ASD (*aOR* = 1,3; 95% *CI*: 1,1–1,5) (Gidaya *et al.*, 2016). Zależność ta była obserwowana niezależnie od trymestru ciąży (*OR* wahało się od 1,3 do 1,5), a także w okresie przedkoncepcyjnym (*OR* = 1,3; 95% *CI*: 1,0–1,6). Obserwacja ta sugeruje, że za wyniki może odpowiadać nie tylko samo działanie farmakologiczne leku (przenikanie przez łożysko i zaburzenie różnicowania neuronów), ale również czynniki związane z chorobą podstawową matki, mimo że badacze dokonywali korekty o tę zmienną.

Jeszcze silniejszą asocjację odnotowano w analizie 34 grup leków w kohorcie ponad 96 tys. dzieci z izraelskiego

systemu opieki zdrowotnej (Janecka *et al.*, 2018). W badaniu tym zidentyfikowano duży wzrost ryzyka ASD w przypadku ekspozycji na antagonistów neuronalnego receptora nikotynowego acetylocholinyl alfa ($HR = 12,94$). Należy jednak zachować daleko idącą ostrożność w interpretacji tego wyniku ze względu na niezwykle szeroki przedział ufności (95% CI : 1,35–124,25; $p = 0,03$), co wskazuje na małą precyzję oszacowania, wynikającą z niewielkiej liczby zbadanych przypadków ekspozycji w tej podgrupie. W tej samej analizie (Janecka *et al.*, 2018) zaobserwowano jednak odwrotną korelację dla niektórych grup leków, w tym paracetamolu (jako agonisty receptorów kannabinoidowych / inhibitora FAAH; $HR = 0,72$) oraz agonistów receptorów muskarynowych (np. pilokarpina, betanechol) oraz opioidowych (np. morfina, kodeina, tramadol). Autorzy postulują, że obniżone ryzyko może wynikać z ogólnego łagodzenia objawów choroby matki (ból i stanu zapalnego), co wpisuje się w hipotezę o roli matczynego stresu fizjologicznego w patogenezie ASD. Należy jednak podkreślić, że o ile opioidy wykazują działanie immunomodulujące, to w przypadku paracetamolu potencjalny efekt ochronny wiąże się prawdopodobnie z działaniem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, a nie stricte przeciwzapalnym.

Związek między stosowaniem antybiotyków a ASD nadal pozostaje przedmiotem debaty metodologicznej. W badaniu populacyjnym obejmującym ponad 3,6 mln dzieci zaobserwowano początkowo istotny statystycznie wzrost ryzyka ASD w przypadku ekspozycji na antybiotyki w okresie prenatalnym ($HR = 1,14$; 95% CI : 1,11–1,17) (Choi *et al.*, 2024). Jednakże zastosowanie analizy rodzeństwa spowodowało osłabienie siły związku ($aHR = 1,06$; 95% CI : 1,01–1,12). Podobne wnioski płyną z analizy podgrup – antybiotyków o szerokim spektrum (m.in. penicyliny o rozszerzonym spektrum, cefalosporyny II–IV generacji, makrolidy, chinolony) w porównaniu z tymi o wąskim spektrum (np. penicyliny wrażliwe na β -laktamazę, cefalosporyny I generacji, sulfonamidy). Obserwowane ryzyko wynika w przeważającej mierze z czynników zakłócających (np. podatności genetycznej na infekcje), a nie z bezpośredniej neurotoksyczności antybiotyków (Choi *et al.*, 2024).

W kontekście innych leków przeciwniektynowych wskazano na chinolony jako potencjalny czynnik ryzyka (Heilbrun *et al.*, 2015). Co istotne, zwrócono uwagę na profil zdrowotny samych dzieci z ASD, które w porównaniu z grupą kontrolną blisko pięciokrotnie częściej wymagały długotrwałej antybiotykoterapii ($OR = 4,9$) i częściej wykazywały niepożądane reakcje poszczepienne, co może wskazywać na ogólną nadwrażliwość chemiczną lub immunologiczną w tej grupie pacjentów.

W kontekście ogólnej wrażliwości organizmu badania kliniczno-kontrolne (Heilbrun *et al.*, 2015) sugerują istnienie podgrupy dzieci z ASD charakteryzującej się specyficznym profilem immunologicznym. Wykazano, że matki z wysokim wskaźnikiem nietolerancji chemicznej (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory – QEESI) trzykrotnie częściej miały dziecko z ASD ($OR = 3,01$; 95% CI : 1,50–6,02).

Co istotne, same dzieci z ASD, w porównaniu z grupą kontrolną, blisko pięciokrotnie częściej wymagały w wywiadzie długotrwałej antybiotykoterapii z powodu nawracających infekcji ($OR = 4,9$; 95% CI : 2,7–8,6). Interpretacja tego wyniku wymaga jednak ostrożności ze względu na retrospektywny charakter badania i ryzyko błędu przypomnienia u matek dzieci z diagnozą neurorozwojową.

Analizie poddano również interwencje farmakologiczne w okresie okołoporodowym. Sugeruje się też, że łączne wystąpienie komplikacji porodowych oraz podanie leków indukujących poród (np. syntetyczna oksytocyna) lub znieczulających (bupiwakaina) zwiększa ryzyko ASD ($OR = 2,3$ – $2,8$ w zależności od kohorty), co wskazuje na efekt synergiczny (Smallwood *et al.*, 2016). Należy jednak podkreślić, że mała liczebność próby w tym badaniu nakazuje traktować te wyniki jako wstępne, wymagające potwierdzenia na większych zbiorach danych.

Odnosnie do substancji psychoaktywnych duże badanie kohortowe ($n = 178\ 948$) oceniające wpływ prenatalnej ekspozycji na konopie indyjskie dostarczyło uspokajających danych w kontekście ogólnego ryzyka. Po skorygowaniu o kluczowe zmienne zakłócające (m.in. palenie tytoniu, status socjoekonomiczny) nie potwierdzono związku między używaniem konopi we wczesnej ciąży a ASD ($aHR = 1,05$; 95% CI : 0,84–1,32) (Avalos *et al.*, 2024). Warto jednak odnotować, że w podgrupie kobiet deklarujących codzienne używanie konopi punktowe oszacowanie ryzyka było podwyższone ($aHR = 1,55$), choć przedział ufności (95% CI : 0,85–2,81) nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (Avalos *et al.*, 2024).

Ostatnim przykładem znalezionym w literaturze był potwierdzony znany teratogenowy wpływ talidomidu (przyjmowanego we wczesnej ciąży) (Heilbrun *et al.*, 2015). Odnotowano także istotny związek dla heterogennej grupy innych leków (przeciwnadciśnieniowe, przeciwwkrzepowe, przeciwcukrzycowe) (Costa *et al.*, 2024).

Mimo że zauważono asocjacje statystyczne dla poszczególnych klas farmaceutyków, wnioskowanie o związku przyczynowo-skutkowym jest ograniczone przez liczne czynniki zakłócające. Omówione w tym rozdziale dane stanowią istotny przyczynek badawczy, jednak na obecnym etapie wiedzy nie powinny determinować zmian w standardach postępowania terapeutycznego bez dalszej waldacji naukowej.

Wnioski

Przeprowadzona synteza najnowszych dowodów naukowych ukazuje, że relacja między farmakoterapią prenatalną a ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) jest zjawiskiem złożonym i niejednorodnym. Analiza piśmiennictwa wyraźnie wskazuje na trend: im bardziej rygorystyczna metodologia badania (uwzględnienie czynników genetycznych, analiza rodzeństwa), tym słabszy staje się obserwowany związek między farmakoterapią

a ASD. Sugeruje to, że w wielu przypadkach kluczową rolę odgrywa dziedziczenie podatności na zaburzenia neurorozwojowe, a nie samo działanie leku.

Bezsprzecznie najsilniejszym czynnikiem ryzyka pozostaje kwas walproinowy. W odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych (SSRI, TCA), przeciwpsychotycznych oraz benzodiazepin korelacje z ASD widoczne w badaniach populacyjnych ulegają znacznemu osłabieniu lub zanikają po uwzględnieniu obciążeń genetycznych i środowiskowych. Co istotne, pomimo kontrowersji medialnych rygorystyczne analizy obejmujące miliony przypadków podważają istnienie związku przyczynowo--skutkowego między stosowaniem paracetamolu a autyzmem. Ważnym elementem profilaktyki pozostaje suplementacja witaminowa – wykazano, że kwas foliowy pełni kluczową rolę ochronną, redukując ryzyko ASD, zwłaszcza w grupach narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych.

Należy podkreślić, że rezygnacja z farmakoterapii nie jest rozwiązaniem wolnym od ryzyka – nieleczona choroba psychiczna matki może stanowić dla płodu większe zagrożenie niż samo leczenie. Rekomenduje się zastępowanie ryzykownych leków (głównie VPA) ich bezpieczniejszymi odpowiednikami oraz unikanie łączenia zbyt wielu farmaceutyków. Bardzo ważna jest też suplementacja witamin oraz sam zdrowy tryb życia matki w ciąży. Ostateczne decyzje terapeutyczne powinny opierać się na indywidualnym bilansie korzyści i ryzyka, przy jednoczesnym monitorowaniu neurorozwoju potomstwa i świadomości, że zagadnienie to wciąż wymaga dalszych badań.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

AI language models were used for English language editing and text polishing.

ORCID iDs

Jakub Białek  <https://orcid.org/0009-0007-3776-9701>
 Alicja Dankowska  <https://orcid.org/0009-0004-3824-7671>
 Małgorzata Zielonka  <https://orcid.org/0009-0006-8833-3257>
 Agnieszka Bajkacz  <https://orcid.org/0000-0002-2027-8216>
 Agnieszka Roszyk  <https://orcid.org/0009-0005-1104-0029>
 Agata Bęben  <https://orcid.org/0009-0003-9102-2570>
 Zuzanna Głowacka  <https://orcid.org/0009-0006-6594-1444>
 Kamil Orczyk  <https://orcid.org/0009-0003-6607-1960>

References

- Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, *et al.* Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability. *JAMA* 2024; 331(14): 1205–1214. doi:10.1001/jama.2024.3172
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association Publishing. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
- Avalos LA, Shenkute M, Alexeeff SE, Oberman M, Croen LA, Davignon M, *et al.* Maternal prenatal cannabis use and child autism spectrum disorder. *JAMA Netw Open* 2024; 7(10): e2440301. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40301
- Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: An ecological link. *Environ Health* 2013; 12(1): 41. doi:10.1186/1476-069X-12-41
- Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol* 2018; 75(2): 160–168. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3897
- Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, *et al.* Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022; 79(7): 672–681. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269
- Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(7): 1275–1297. doi:10.1007/s00018-018-2988-4
- Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170(2): 117–124. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23): 1923–1924. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a
- Chan AYL, Gao L, Howard LM, Simonoff E, Coghill D, Ip P, *et al.* Maternal benzodiazepines and Z-drugs use during pregnancy and adverse birth and neurodevelopmental outcomes in offspring: A population-based cohort study. *Psychother Psychosom* 2023; 92(2): 113–123. doi:10.1159/000529141
- Chen VCH, Wu SI, Lin CF, Lu ML, Chen YL, Stewart R. Association of prenatal exposure to benzodiazepines with development of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11): e2243282. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43282
- Choi A, Lee H, Jeong HE, Lee SY, Kwon JS, Han JY, *et al.* Association between exposure to antibiotics during pregnancy or early infancy and risk of autism spectrum disorder, intellectual disorder, language disorder, and epilepsy in children: Population based cohort study. *BMJ* 2024; 385: e076885. doi:10.1136/bmj-2023-076885
- Chowdhury MAK, Hardin JW, Love BL, Merchant AT, McDermott S. Relationship of nonsteroidal anti-inflammatory drug use during pregnancy with autism spectrum disorder and intellectual disability among offspring. *J Womens Health (Larchmt)* 2023; 32(3): 356–365. doi:10.1089/jwh.2022.0113
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
- Costa AA, Almeida MTC, Maia FA, de Rezende LF, Saeger VSA, Oliveira SLN, *et al.* Maternal and paternal licit and illicit drug use, smoking and drinking and autism spectrum disorder. *Cien Saude Colet* 2024; 29(2): e01942023. doi:10.1590/1413-81232024292.01942023
- Evatt ML, DeLong MR, Grant WB, Cannell JJ, Tangpricha V. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2009; 73(12): 997. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af0b95
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero exposure to β -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20151316. doi:10.1542/peds.2015-1316
- Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry* 2025; 12(2): 111–121. doi:10.1016/S2215-0366(24)00363-8

19. Hagberg KW, Robijn AL, Jick SS. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1599–1612. doi:10.2147/CLEP.S180618
20. Hálfðánarson Ó, Cohen JM, Karlstad Ø, Cesta CE, Bjørk MH, Håberg SE, *et al.* Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: A Nordic cohort study. *Evidence Based Ment Health* 2022; 25(2): 54–62. doi:10.1136/ebmental-2021-300311
21. Heilbrun LP, Palmer RF, Jaen CR, Svoboda MD, Perkins J, Miller CS. Maternal chemical and drug intolerances: Potential risk factors for autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal Am Board Fam Med* 2015; 28(4): 461–470. doi:10.3122/jabfm.2015.04.140192
22. Janecka M, Kodesh A, Levine SZ, Lusskin SI, Viktorin A, Rahman R, *et al.* Association of autism spectrum disorder with prenatal exposure to medication affecting neurotransmitter systems. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(12): 1217–1224. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2728
23. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, *et al.* Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(2): 180–189. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
24. Lang K. Trump's claims on Tylenol (paracetamol), vaccines, and autism – what's the truth? *BMJ* 2025; 390: r2025. doi:10.1136/bmj.r2025
25. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, *et al.* Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2): 176–184. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4050
26. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016; 9(9): 951–958. doi:10.1002/aur.1591
27. NHS. Use of paracetamol in pregnancy: No evidence of a link to autism. 2025. <https://northcheshireandmersey.nhs.uk/news/use-of-paracetamol-in-pregnancy-no-evidence-of-a-link-to-autism> (last accessed on 16.01.2026).
28. Prada D, Ritz B, Bauer AZ, Baccarelli AA. Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the navigation guide methodology. *Environmental Health* 2025; 24(1): 56. doi:10.1186/s12940-025-01208-0
29. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: Population based case–control study. *BMJ* 2013; 346: f2059. doi:10.1136/bmj.f2059
30. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: Population based cohort study. *BMJ* 2017; 358: j2811. doi:10.1136/bmj.j2811
31. Russell G, Stapley S, Newlove-Delgado T, Salmon A, White R, Warren F, *et al.* Time trends in autism diagnosis over 20 years: A UK population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63(6): 674–682. doi:10.1111/jcpp.13505
32. Smallwood M, Sareen A, Baker E, Hannusch R, Kwessi E, Williams T. Increased risk of autism development in children whose mothers experienced birth complications or received labor and delivery drugs. *ASN Neuro* 2016; 8(4): 1759091416659742. doi:10.1177/1759091416659742
33. Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Wisner KL, Gray KJ, Pennell PB, *et al.* Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders. *JAMA Intern Med* 2022; 182(5): 522–533. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0375
34. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, *et al.* Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017; 317(15): 1553–1562. doi:10.1001/jama.2017.3413
35. Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. *Psychol Med* 2017; 47(16): 2787–2796. doi:10.1017/S0033291717001301
36. Wang Z, Chan AYL, Coghill D, Ip P, Lau WCY, Simonoff E, *et al.* Association between prenatal exposure to antipsychotics and attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, preterm birth, and small for gestational age. *JAMA Intern Med* 2021; 181(10): 1332–1340. doi:10.1001/jamainternmed.2021.4571
37. Wiggs KK, Rickert ME, Sujan AC, Quinn PD, Larsson H, Lichtenstein P, *et al.* Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology* 2020; 95(24): e3232–e3240. doi:10.1212/WNL.0000000000010993
38. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1047–1055. doi:10.1111/epi.13007
39. World Health Organization. WHO Statement on autism-related issues. 2025. <https://www.who.int/news/item/24-09-2025-who-statement-on-autism-related-issues> (last accessed on 16.01.2026).
40. Zhao L, Jones JP, Anderson LG, Konsoula Z, Nevison CD, Reissner KJ, *et al.* Acetaminophen causes neurodevelopmental injury in susceptible babies and children: No valid rationale for controversy. *Clin Exp Pediatr* 2024; 67(3): 126–139. doi:10.3345/cep.2022.01319