

Aripiprazolo in gravidanza: una rassegna della letteratura internazionale

Aripiprazole in pregnancy: a review of literature

CESARIO BELLANTUONO, GIORGIA DI MASSIMO, ANTONELLA MAURO,
MARIASOLE MARTELLINI, BERNARDO NARDI

E-mail: mariasolemartellini@gmail.com

Clinica di Psichiatria e Centro DEGRA, Ospedali Riuniti, Ancona;

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica & Sezione di Neuroscienze Cliniche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

RIASSUNTO. Scopo. I dati sul rischio di malformazioni e complicanze perinatali nei neonati esposti in gravidanza ad aripiprazolo sono oggi decisamente scarsi. Scopo del presente lavoro è quello di analizzare la letteratura disponibile sul rischio di malformazioni maggiori e/o complicanze perinatali conseguenti all'esposizione ad aripiprazolo in gravidanza riportando il caso di due donne afferite al Centro DEGRA, Clinica Psichiatrica, Ospedali Riuniti di Ancona. **Metodi.** Sono stati analizzati i dati presenti in letteratura relativi all'esposizione ad aripiprazolo in gravidanza. Su Medline sono state utilizzate le seguenti parole chiave: "aripiprazole", "atypical antipsychotic", "major malformations", "perinatal complications", "pregnancy", selezionando gli articoli in lingua inglese. Abbiamo, inoltre, riportato 2 casi di donne trattate con aripiprazolo durante la gravidanza per una psicosi di tipo schizofrenico provenienti dal DEGRA database (www.degradatabase.it) attivo presso il Centro DEGRA di Ancona (www.depressionegravidanza.it). **Risultati.** I pochi dati finora pubblicati in letteratura sono ancora troppo limitati per garantire la sicurezza dell'uso di aripiprazolo in gravidanza. Nei due casi riportati, tuttavia, non sono state rilevate malformazioni maggiori e complicanze perinatali/gestazionali dopo esposizione ad aripiprazolo in 2 donne, trattate nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. **Discussione e conclusione.** Dalle evidenze finora disponibili, aripiprazolo sembra essere un antipsicotico efficace e ben tollerato dalla gestante nel trattamento dei disturbi psicotici in gravidanza. Sono, comunque, necessari ulteriori studi su campioni più numerosi per meglio documentare la sicurezza di questo antipsicotico in corso di gravidanza per quanto riguarda il rischio di malformazioni maggiori e complicanze perinatali.

PAROLE CHIAVE: aripiprazolo, antipsicotici, gravidanza, malformazioni maggiori, complicanze perinatali.

SUMMARY. Aim. Data on tolerability and safety of aripiprazole during pregnancy and in childbirth are so far limited. Aim of the present study is to provide a review of the literature on the safety profile of aripiprazole during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes, including two cases coming from our database (www.degradatabase.it). **Methods.** Medline database was searched for English language articles by using the following keywords: "aripiprazole", "atypical antipsychotic", "major malformations", "perinatal complications", "pregnancy". We reported 2 cases of women treated with aripiprazole during their pregnancy at the Clinic of Affective Disorders in Pregnancy and Postpartum of the United Hospital of Ancona (DEGRA Center - www.depressionegravidanza.it). **Results.** The data available in the literature did not provide clear evidence about the safety and potential risks related to this drug during pregnancy. Data coming from our database did not detect any malformations and perinatal complications after exposure to aripiprazole in 2 newborns beyond the first trimester of pregnancy. **Discussion and conclusion.** From the evidence available, aripiprazole seems to be an antipsychotic effective and well tolerated in the treatment of women with psychotic disorders in pregnancy. However, further studies are needed to better establish the safety of aripiprazole during pregnancy, particularly as the risk of major malformations and perinatal complications is concerned.

KEY WORDS: aripiprazole, antipsychotic, pregnancy, major malformations, perinatal complications.

INTRODUZIONE

Sebbene l'insorgenza di episodi psicotici durante il periodo gravidico sia un evento clinico relativamente raro, l'impatto sul decorso della gestazione e sul benessere della madre-bambino può comportare conseguenze molto importanti¹. Durante la gestazione, infatti, la donna affetta da una psicosi può porre in atto comportamenti a rischio quali l'inosservanza delle visite ginecologiche, un'alimentazione

inadeguata, l'assunzione di sostanze d'abuso, ecc. Inoltre, l'essere affetti da psicosi in gravidanza, sembra predisporre a un maggiore rischio di malformazioni fetali, soprattutto cardiovascolari e di complicanze perinatali, quali distacco di placenta, neonati con basso peso alla nascita, parti pretermine¹⁻³. Queste pazienti, inoltre, nel *post partum* hanno spesso problemi nell'accudimento del bambino⁴ e nello sviluppo delle proprie capacità genitoriali⁵, con ripercussioni sullo sviluppo cognitivo-comportamentale dello stesso⁶. Il trattamen-

Aripiprazolo in gravidanza: una rassegna della letteratura internazionale

to di elezione della sintomatologia psicotica si avvale dell'uso di antipsicotici di prima generazione (APG) e di seconda generazione (ASG). In letteratura sono presenti maggiori dati sull'utilizzo degli APG in gravidanza⁷, pur mancando studi sistematici a riguardo. La maggior parte delle evidenze disponibili sugli APG riguarda la clorpromazina⁸, la quale comporterebbe un rischio di malformazioni maggiori sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti non esposti. I dati relativi all'uso degli ASG sono ancora abbastanza scarsi^{5,9}, sebbene dalle informazioni disponibili in letteratura sembrerebbe che l'uso di tali farmaci non sia caratterizzato dalla presenza di pattern malformativi fetali ricorrenti e specifici. Tuttavia, sia l'uso degli APG sia quello degli ASG è stato associato all'insorgenza di complicanze perinatali quali parti pretermine, neonati con basso peso alla nascita, aborti spontanei¹⁰.

METODI

Abbiamo analizzato i dati presenti in letteratura relativi all'esposizione ad aripiprazolo in gravidanza. Su Medline sono state utilizzate le seguenti parole chiave: "aripiprazolo", "atypical antipsychotic", "major malformations", "perinatal complications", "pregnancy". Sono stati quindi selezionati 7 articoli sull'uso di aripiprazolo nel periodo gravidico. Abbiamo, inoltre, riportato 2 casi di donne trattate con aripiprazolo durante la gravidanza per un psicosi di tipo schizofrenico provenienti dal nostro database (www.degradatabase.it) attivo da settembre 2009 presso il Centro DEGRA (www.depressionegravidanza.it) della Clinica Psichiatrica degli Ospedali Riuniti di Ancona.

Le pazienti afferenti al Centro sono state valutate mediante l'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi di Asse I (SCID-I)¹¹, la Scala per la Depressione di Hamilton (HAM-D 17 item)¹², la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)¹³ e la Valutazione del Funzionamento Globale (VGF) del DSM-IV TR¹⁴.

Dopo essere state informate su benefici, rischi e potenziali effetti collaterali della terapia antipsicotica durante la gravidanza e l'allattamento, come anche sui potenziali rischi di una patologia non trattata, tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato appositamente redatto per le pazienti afferenti al Centro.

RISULTATI

A tutt'oggi sono presenti in letteratura 7 case report¹⁵⁻²² relativi all'esposizione ad aripiprazolo durante la gravidanza. Quattro di questi riportano l'esposizione ad aripiprazolo durante il periodo dell'embriogenesi (primi tre mesi di gravidanza)^{15,18-20}; in particolare, nel primo caso il feto è stato esposto ad aripiprazolo al dosaggio di 15 mg/d, dal concepimento fino alla fine della 11^a settimana di gestazione¹⁵; nel secondo caso il feto è stato esposto a 15 mg/d di aripiprazolo per tutta la durata della gravidanza²⁰; nel terzo caso il feto è stato esposto ad aripiprazolo 15 mg/d dal concepimento alla 8^a settimana di gestazione, sospeso, e quindi reintrodotta alla 20^a settimana fino al parto, al dosaggio di 10 mg/d. Solo in quest'ultimo si è verificata l'insorgenza di una tachicardia fetale durante il parto, la quale ha reso necessario l'intervento chirurgico con taglio cesareo¹⁹. Nei primi due casi, invece, non si sono verificate malformazioni maggiori né complicanze perinatali/gestazionali. Nel quarto e ultimo caso il feto è stato esposto a 10

mg/d di aripiprazolo dal concepimento fino alla 5^a settimana di gestazione, sospeso e poi reintrodotta dalla 16^a alla 21^a settimana di gestazione, nuovamente sospeso e quindi reintrodotta dalla 36^a+7 settimana di gestazione fino al parto¹⁸. Gli altri tre casi clinici riguardano l'esposizione ad aripiprazolo nel secondo e terzo trimestre di gravidanza^{17,21,22}. In un caso il feto è stato esposto a 10 mg/d dalla 29^a settimana e a 15 mg/d dalla 31^a settimana fino a 6 giorni prima del parto²¹. In un altro caso il feto è stato esposto a 20 mg/d di aripiprazolo dalla 8^a settimana fino al parto²². In entrambi i casi non sono state riportate malformazioni maggiori o complicanze perinatali/gestazionali. In un terzo caso il feto è stato esposto a 6 mg/d di aripiprazolo dalla 22^a alla 29^a settimana, a 12 mg/d dalla 30^a settimana alla 33^a settimana e infine a 18 mg/d dalla 34^a settimana al parto. In questo caso è stata riportata l'assenza di respiro spontaneo alla nascita con la necessità di supporto ventilatorio nel primo minuto di vita e ridotto tono muscolare, entrambi risolti senza sequele. Non è chiara la correlazione della terapia con aripiprazolo assunta dalla madre durante la gravidanza e tali effetti collaterali. La donna ha infatti effettuato un'anestesia spinale per l'intervento con taglio cesareo che potrebbe comunque essere responsabile di una insufficienza transitoria placentare¹⁷.

Nella Tabella 1 sono stati riassunti i dati clinici e gli esiti neonatali dei casi riportati dalla letteratura.

Casistica proveniente dal Centro DEGRA di Ancona

Riportiamo, in aggiunta ai dati della letteratura, 2 casi di donne affette da psicosi riacutizzatesi durante la gravidanza, trattate presso il Centro DEGRA di Ancona, dove erano state inviate dai loro curanti. Entrambe, al momento del primo contatto avvenuto dopo il terzo mese di gravidanza, non stavano assumendo alcuna terapia antipsicotica. Le donne sono state seguite anche nel periodo del *post partum* per 8 settimane. Entrambe le donne hanno allattato le bambine artificialmente. I controlli pediatrici effettuati non hanno riscontrato patologie o problemi clinici degni di nota (Tabella 2).

Caso clinico 1

Donna di 36 anni, con esordio psicopatologico nel 2002, diagnosticato come disturbo delirante cronico secondo i criteri del DSM-IV TR. La paziente è stata trattata in passato con aloperidolo (4 mg/die) poi sospeso per effetti collaterali di tipo neurologico e successivamente con olanzapina (10 mg/die), anch'essa sospesa per l'insorgenza di importante aumento ponderale. La donna ha avuto un primo figlio nel 2009, portando avanti la gravidanza in assenza di terapia farmacologica, senza complicanze. La paziente inizia una seconda gravidanza in assenza di terapia psicofarmacologica, rivolgendosi al Centro DEGRA nel febbraio 2010, alla 14^a settimana di gestazione, in seguito a una grave ricaduta psicotica con deliri di tipo somatico e paranoideo. Dopo aver illustrato i possibili rischi/benefici legati allo sviluppo fetale durante l'assunzione di terapia antipsicotica in gravidanza, viene impostata, con buona risposta sintomatologica, la terapia con aripiprazolo (10 mg/die) fino al parto, avvenuto nell'agosto 2010 con taglio cesareo (su consiglio del ginecologo, sebbene la patologia psichiatrica di per sé non rappresenti un'indicazione spe-

Tabella 1. Case report pubblicati in letteratura sull'esposizione fetale ad aripiprazolo in gravidanza

Autori	Dose/d e tempo di esposizione	Outcome
Casi esposti nel primo trimestre		MM e CP
Mendhekar et al. ¹⁹	15 mg/d: dal concepimento fino alla 8 ^a settimana 10 mg/d: dalla 20 ^a settimana al parto	MM = nessuna CP = tachicardia fetale
Lutz et al. ²⁰	15 mg/d: per tutta la gravidanza	CP = nessuna MM = nessuna
Nguyen et al. ¹⁸	10 mg/d: dal concepimento fino alla 5 ^a settimana 10 mg/d: dalla 16 ^a settimana alla 21 ^a settimana 10 mg/d: dalla 36+7gg fino al parto	MM = nessuna CP = distress respiratorio con risoluzione spontanea
Widschwendter et al. ¹⁵	15 mg/d: dal concepimento fino alla fine della 11 ^a settimana	MM = nessuna CP = nessuna
Casi esposti nel secondo e terzo trimestre		
Mendhekar et al. ²¹	10 mg/d: dalla 29 ^a settimana alla 30 ^a settimana 15 mg/d: dalla 31 ^a settimana fino a 6 giorni prima del parto	MM = nessuna CP = nessuna
Mervak et al. ²²	20 mg/d: dalla 8 ^a settimana fino al parto	MM = nessuna CP = nessuna
Watanabe et al. ¹⁷	6 mg/d: dalla 22 ^a alla 29 ^a settimana 12 mg/d: dalla 30 ^a settimana alla 33 ^a settimana 18 mg/d: dalla 34 ^a settimana al parto	MM = nessuna CP = ridotto tono muscolare subito dopo la nascita. Risoluzione senza sequele

MM= malformazioni maggiori; CP= complicanze perinatali.

Tabella 2. Casi clinici a raffronto

	Dose/d e tempo di esposizione	Parto	Peso alla nascita	Indice Apgar	Allattamento	Complicanze perinatali	Follow-up a 8 settimane
Caso 1	10 mg/d: dalla 14 ^a settimana fino al parto	A termine; cesareo	3,4 kg	a 1 min 9 a 5 min 10	Artificiale	nessuna	Neonata in buona salute
Caso 2	20 mg/d: dalla 19 ^a settimana fino al parto	A termine; eutocico	2,460 kg	a 1 min 9 a 5 min 9	Artificiale	nessuna	Neonata in buona salute

cifica per il taglio cesareo)²². La signora ha partorito una bambina in buono stato di salute, con peso di 3,4 kg e lunghezza di 49 cm. Il punteggio Apgar a 1 e 5 minuti è stato di 9 e 10 rispettivamente. Il decorso della gravidanza è stato regolare. La donna, durante la gestazione, è aumentata di peso di circa 9 kg. Gli esami ematochimici e delle urine sono risultati nella norma e gli esami ecografici non hanno riscontrato anomalie. La madre ha scelto di non allattare al seno.

Caso clinico 2

Donna di 37 anni con esordio del disturbo psicotico nel 2000. La paziente non è mai stata seguita in ambito psichiatrico fino al 2006 quando, in seguito a peggioramento del quadro psicopatologico di base (caratterizzato da deliri, idee di influenzamento e lettura del pensiero), viene impostata terapia con olanzapina (10 mg/die), con discreto beneficio clinico. Nell'aprile del 2010 va incontro a riacutizzazione del quadro psicopatologico di base, trattata con aripiprazolo (15 mg/die) con buon compenso clinico, fino all'autonoma sospensione della terapia nell'agosto del 2011 per il desiderio di una gravidanza. La paziente giunge all'osservazione presso il Centro DEGRA nel maggio 2012, alla 19^a settimana di gestazione, per l'insorgenza di difficoltà di concentrazione, agitazione psicomotoria, insonnia, sensazioni di depersonalizzazione e di derealizzazione e alterazioni del contenuto

del pensiero a sfondo persecutorio. Dopo aver illustrato alla paziente i possibili rischi/benefici legati all'uso di terapia psicofarmacologica in gravidanza, viene consigliata l'assunzione di 20 mg/die di aripiprazolo, con miglioramento del quadro psicopatologico. La paziente ha partorito con parto naturale nel settembre 2012 una bambina di 2,460 kg, nata a termine con indice Apgar 9 a 5 minuti. La donna ha avuto un aumento ponderale di circa 15 kg. Gli esami ematochimici di routine (emoglobina, ferro, glicemia, test di tolleranza al glucosio, funzionalità epatica, profilo lipidico, ecc.) e gli esami delle urine sono risultati nella norma. Gli esami ecografici e l'amniocentesi non hanno evidenziato alcuna anomalia.

DISCUSSIONE

Nonostante esistano evidenze sperimentali che documentano un rischio di teratogenesi nell'animale, l'uso di aripiprazolo durante la gravidanza (dai dati finora disponibili) non sembra determinare effetti teratogeni nell'uomo¹⁵. Nella piccola casistica riportata in letteratura non vengono segnalate malformazioni maggiori nei neonati esposti ad aripiprazolo anche durante il periodo dell'embriogenesi; sono, tuttavia, descritti tre casi di complicanze perinatali che potrebbero essere state indotte dal farmaco, ma che non hanno una chiara correlazione

Aripiprazolo in gravidanza: una rassegna della letteratura internazionale

con tale esposizione, quali un caso di tachicardia fetale¹⁹, un caso di distress respiratorio alla nascita con risoluzione spontanea¹⁸ e un caso di assenza di respiro spontaneo alla nascita e ridotto tono muscolare risolti senza sequele¹⁷. In nessun caso i bambini hanno riportato conseguenze a lungo termine. I dati attualmente disponibili in letteratura risultano tuttavia caratterizzati, oltre che dalla scarsa numerosità, anche dalle differenze nei tempi di esposizione ad aripiprazolo durante il periodo gravidico, non permettendo quindi di esprimere un giudizio definitivo sulla sicurezza e i potenziali rischi neonatali e gestazionali legati all'assunzione del farmaco nelle diverse fasi della gravidanza. Le due donne seguite dal Centro DEGRA di Ancona sono giunte all'osservazione con un quadro psicopatologico caratterizzato da turbe comportamentali, alterazioni del contenuto del pensiero a sfondo persecutorio, sensazioni di de-realizzazione e depersonalizzazione, quadro che rendeva molto problematica la prosecuzione della gravidanza. Dopo il trattamento psicofarmacologico eseguito ambulatorialmente il quadro clinico ha mostrato un evidente miglioramento in termini psicopatologici che ha permesso di portare a termine la gestazione senza particolari problemi. I neonati delle due donne, trattate con aripiprazolo dopo il periodo dell'embriogenesi (dalla 14^a e dalla 19^a settimana di gravidanza), non hanno presentato malformazioni maggiori e complicanze perinatali, né sono state segnalate complicanze gestazionali, in particolare parto pretermine, evento, peraltro, descritto in donne con disturbi psichiatrici non trattate. Nonostante i dati disponibili in letteratura siano a tutt'oggi scarsi, alla luce dei risultati rassicuranti attualmente documentati, si può ipotizzare che i benefici legati all'azione antipsicotica di aripiprazolo durante la gravidanza superino i potenziali rischi^{9,19,24,25}.

CONCLUSIONI

La prescrizione di antipsicotici in gravidanza è ancora un argomento dibattuto. I dati attualmente disponibili non permettono di considerare gli antipsicotici farmaci teratogeni per il feto, ma gli studi disponibili sono ancora limitati. Non si possono, però, non tenere in considerazione le gravi conseguenze di una patologia psichiatrica non trattata sul decorso e sugli esiti della gravidanza. Al momento, l'aripiprazolo può essere considerato relativamente sicuro durante la gravidanza per il rischio di malformazioni maggiori; tuttavia, esso risulta associato al rischio di complicanze perinatali, quali distress respiratorio e ipotonia, che nei casi riportati sono stati eventi transitori e senza conseguenze nel lungo periodo. Possiamo, quindi, concludere che l'uso di aripiprazolo dovrebbe essere riservato alle donne con scompenso psicotico durante la gravidanza, le quali o hanno avuto in passato una risposta clinica favorevole con l'impiego di tale farmaco, o stavano effettuando una terapia di mantenimento con aripiprazolo prima della gravidanza. Si ritiene, infatti, che uno switch tra antipsicotici non sia auspicabile in una fase delicata come la gravidanza, visto che la risposta clinica tra questi farmaci varia da caso a caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 79-91.
2. Hizkiyahu R, Levy A, Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with schizophrenia. *Am J Perinatol* 2010; 27: 19-23.
3. Webb RT, Pickles AR, King-Hele SA, Appleby L, Mortensen PB, Abel KM. Parental mental illness and fatal birth defects in a national birth cohort. *Psychol Med* 2008; 38: 1495-503.
4. Wan MW, Penketh V, Salmon MP, Abel KM. Content and style of speech from mothers with schizophrenia towards their infants. *Psychiatry Res* 2008; 159: 109-14.
5. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 183-92.
6. Coverdale JH, Turbort SH, Roberts H. Family planning needs and STD risk behaviours of female psychiatric outpatients. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 69-72.
7. McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010; 17: 97-104.
8. Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry* 2005; 2: 36-44.
9. Gentile S. Atypical antipsychotic for the treatment of bipolar disorder. More shadows than lights. *CNS Drugs* 2007; 21: 367-87.
10. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010; 36: 518-44.
11. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-I-CV). New York, NY: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, Department of Psychiatry, Columbia University, 1995.
12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56.
13. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
15. Widschwendter CG, Hofer A. Aripiprazole use in early pregnancy: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 299-300.
16. Gentile S, Tofani S, Bellantuono C. Aripiprazole and pregnancy: a case report and literature review. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 531-2.
17. Watanabe N, Kasahara M, Sugibayashi R, et al. Perinatal use of aripiprazole: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 377-9.
18. Nguyen T, Teoh S, Hackett LP, Ilett K. Placental transfer of aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 500-1.
19. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord* 2006; 8: 299-300.
20. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D. Aripiprazole in pregnancy and lactation. A case report [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 204-5.
21. Mendhekar DN, Sharma JB, Srilakshmi P. Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness [letter]. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 575.
22. Mervak B, Collins J, Valenstein M. Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2008; 11: 249-50.
23. Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, et al. Cesarean section delivery in the 1980s: international comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 495-504.
24. Gentile S. The clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1265-71.
25. Bellantuono C. Psicofarmaci in gravidanza. Roma: Alpes, 2013.