

Fälle aus der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis

**Curriculum
Entwicklungspsychopharmakologie
16.-17.09.2022**

Dr. med. univ. Gerhard Libal, MPH

Interessenskonflikte

- Firma Shire: Referententätigkeit (Intuniv), einmalige Teilnahme am Advisory Board
- Fortbildung und Reisekosten (zuletzt von Shire/Takeda)
- Supervisionen und Beratertätigkeit (Jugendamt, Caritas)
- Referententätigkeit

Kontext





- Gemeinschaftspraxis mit sozialpsychiatrischer Versorgung in Ulm
- 3 Fachärzt*innen und eine Ärztin in Weiterbildung
- 20 psychotherapeutische Mitarbeiter*innen
- Ca. 1400 Patient*innen im Quartal

Zunahme von Verschreibungen in der Pandemie?

„Frühinformation Arzneimittel“ – Übersicht über 3 Quartale

Wirkstoff(e) / ATC-Code	Patientenanzahl Quartal 3/20	Patientenanzahl Quartal 4/20	Patientenanzahl Quartal 1/21
Methylphenidat / N06BA04	217	309	289
Lisdexamfetamin / N06BA12	36	52	50
Sertralin / N06AB06	27	36	32
Risperidon / N05AX08	30	26	27
Fluoxetin / N06AB03	22	22	33
Quetiapin / N05AH04	17	24	26
Guanfacin / N06BA21	22	16	12
Dexamfetamin / N06BA02	6	7	14
Melatonin / N05CH01	9	10	6
Aripiprazol / N05AX12	5	8	7
Atomoxetin / N06BA09	1	3	4
Rezepturen (Melatoninsaft)	2	5	15
Mirtazapin / N06AX11	1	5	3
Fluvoxamin / N06AB08	1	4	4
Olanzapin / N05AH03	2	1	
Escitalopram / N06AB10	5	3	9
Promethazin / N05CM22	1	1	
Tianeptin / N06AX14	1	1	1
Tiaprid / N05AL03	1	1	
Citalopram / N06AB04	1	1	
Zuclopenthixol / N05AF05	1		
Venlafaxin / N06AX16	1		1
Melperon / N05AD03	2		
Trazodon / N06AX05	1		
Lorazepam / N05BA06	1		
Lamotrigin / N03AX09		1	
Flupentixol / N05AF01		1	
Pipamperon / N05AD05		1	

Zunahme von Verschreibungen in der Pandemie (?)

Wirkstoff(e) / ATC-Code	Patientenanzahl Quartal 1/22
 Methylphenidat / N06BA04	335
Lisdexamfetamin / N06BA12	70
Sertralin / N06AB06	34
Risperidon / N05AX08	31
 Fluoxetin / N06AB03	44
Quetiapin / N05AH04	16
Guanfacin / N06BA21	12
 Dexamfetamin / N06BA02	20
Melatonin / N05CH01	15
Aripiprazol / N05AX12	6
Atomoxetin / N06BA09	2
Rezepturen (Melatoninsaft)	2
Mirtazapin / N06AX11	4
Fluvoxamin / N06AB08	3
Olanzapin / N05AH03	2
 Escitalopram / N06AB10	14
Promethazin / N05CM22	
Tianeptin / N06AX14	
Tiaprid / N05AL03	
Citalopram / N06AB04	
Zuclopenthixol / N05AF05	
Venlafaxin / N06AX16	1
Melperon / N05AD03	
Trazodon / N06AX05	
Lorazepam / N05BA06	2
Lamotrigin / N03AX09	
Flupentixol / N05AF01	
Pipamperon / N05AD05	

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

- Erstvorstellung von Tim im Alter von 6 ½ Jahren nach Tod des Vaters 2016, dieser war zuvor länger an der Intensivstation.
- Trennung der Eltern 2015, Vater bereits 2014 ausgezogen
- Zunahme von Impulskontrollproblemen sowie Geschwisterrivalität (Bruder 1 Jahr älter)
- Interventionen: Ergotherapie, Psychotherapie (Gruppe und Einzel), Mutter-Kind-Kur in Rehaeinrichtung mit Spezialisierung auf Trauerbegleitung;
- 1. Behandlungsepisode beendet nach Wechsel in 3. Klasse einer privaten Schule

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

- Wiedervorstellung im Oktober 2021
- besucht nun die 7. Klasse eines privaten Gymnasiums
- KJP-Kollege hat ADHS und LRS diagnostiziert; Medikation mit Medikinet retard begonnen
- Kinderarzt hat auf Elvanse gewechselt, nun Dosierung von 50 mg
- Weigerung Medikation einzunehmen hat vermehrt zu impulsiver Aggression geführt, deutliche Einschlafprobleme weiterhin
- KM beschreibt: werde verbal ausfällig, schreibe abfällige Nachrichten an sie, halte sich nicht an Regeln und Abmachungen
- Probleme im schulischen Kontext nahmen deutlich zu, auch in Schule „Ausraster“ bei Blockaden im Unterricht
- psychotherapeutische Behandlung wurde abgebrochen, als Therapeut erklärt habe, dass sein toter Papa aus dem Jenseits mit ihm Kontakt aufnehmen

→ WAS TUN ??

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

Empfehlung

- Fortsetzen mit Elvanse 50 mg und zusätzliche Gabe von Attentin 5 mg (1/4 bis 1 Tablette) morgens
- **Ziel:** rascherer Eintritt der Wirkung morgens und Schwerpunkt der Wirkung in den ersten Schulstunden

zusätzlich

- Behandlungsversuch mit Risperidon 0,25 mg abends für ca. 3 Tage, dann Risperidon 0,5 mg abends
- **Ziel:** Verbesserung der Impulskontrolle und des Einschlafens

UND

- Verhaltenstherapie beginnen

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

Verlauf

- Die Mutter berichtet: Einstellung auf Risperidon 0,5 mg abends führte zu Verbesserung des Einschlafens.
- Auch tagsüber sei es zu keinen großen Probleme mehr gekommen, sie schreibt dies der zusätzlichen Gabe von Attentin morgens und Risperidon abends zu
- Keine relevante Appetitminderung, BMI an 50. Perzentile
- Rückmeldung aus der Schule sei im Prinzip gut, die Wirkung lasse aber mittags zu früh nach
 - wir vereinbaren Steigerung auf Elvanse 60 mg
- Dadurch stabiler Verlauf, ausreichend gut affektiv reguliert, kein disruptives oder impulsives Verhalten mehr
bis

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

..... bis sich die Mutter vor ein paar Tagen meldet :

- Tim sei gestern gegen 23:00 völlig ausgerastet, habe getobt, Autoschlüssel genommen und sei davon gerannt
- Vormittag in der Schule sei anstrengend gewesen, am Nachmittag hätte er zur LRS-Therapie gehen sollen, was er nicht wollte; Eltern haben darauf bestanden und auf ihn eingeredet, er sei dann doch gegangen
- Eltern wünschen sich nun Erhöhung der Medikamente;

Fallbeispiel 1

Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität

Empfehlungen:

- Empfehle keine Erhöhung der Medikation mit der Begründung, dass es erstmals nach fast einem Jahr wieder einen Impulsdurchbruch gegeben hat;
- Empfehle für Akutsituationen Deeskalierung und Erarbeitung von Lösungsstrategien in der Psychotherapie
- Stiefvater meint darauf: Deeskalation bedeute doch Nachgeben und außerdem mache Tim das alles auch gezielt
- Frage: was wäre Alternative zur Deeskalation?
- Dann Beratung zu „kalter Aggression“ und Therapieoptionen: es gibt keine medikamentöse Strategie, nur Psychotherapie wird empfohlen.
- Daraufhin bedankt sich die Mutter und meint sie hätte verstanden

Ein kurzer Blick zurück ...



Eine alte Folie (2006)

And the winner is...

- Beste Evidenz zur Zeit für
 - Risperidon und **Methylphenidat**
 - **heute auch (Lis-)Dexamphetamin**
 - **(und Aripiprazol)**
 - Valproinsäure
- In RCT waren alle atypischen & konventionellen Neuroleptika besser als Placebo
- KEINE Zulassung für ein Medikament zur Behandlung von F90.1, F91.x oder F92 bzw. CD or ODD +/- ADHD in **USA, EU** → **“off label use“**



Affektive Dysregulation, disruptives Verhalten und Impulsivität Aufmerksamkeits- und Emotionsnetzwerke

5 Aktuelle Aspekte der Bildgebung in der Psychiatrie

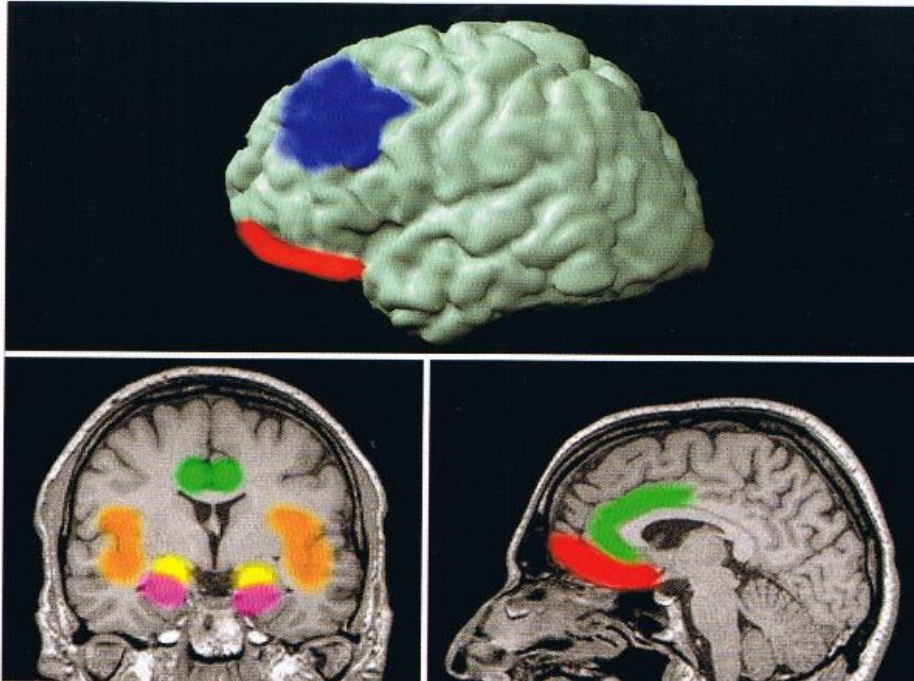


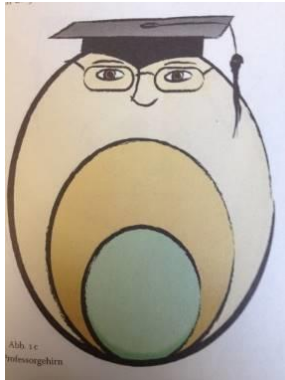
Abb. 5.6 Emotionsnetzwerk: Aufgrund von Daten aus bildgebenden Verfahren ergeben sich folgende Regionen: ventrolateraler, ventromedialer und dorsolateraler präfrontaler Kortex, Amygdala-Hippocampus-Formation und Gyrus cinguli (aus: Vollmert et al., 2004).

DLPFC - dorsolateraler präfrontaler Cortex

Amygdala-Hippocampus-Formation

Gyrus cinguli

Das 3-gliedrige Gehirn (McLean, 1973)



Chef-Etage Vernunftthirn: Grosshirn(rinde), Kortex

Denken, planen, bewusst genauer Wahrnehmen, zielgerichtetes Handeln, Abwägen, rationale Entscheidungen

Empfangsbereich: Säugetiergehirn Lymbisches System mit Amygdala

Warnzentrale, Steuerzentrale der Gefühle und Speicherzentralen für emotionale Erfahrungen-
Sensibilität



Erdgeschoss Instinktthirn: Reptiliengehirn/Stammhirn

Art- und Selbsterhaltung, Atmung, Blutdruck, Körperfunktionen und -reaktionen, Kampf- und Flucht- und Todstellreflexe

Vielen Dank an Marc Schmid

„Bio→psycho→sozial“ - DESR und EI

- **Emotional instability (EI)**
 - Bottom-Up
 - Erdgeschoß
- **Deficient emotional self-regulation (DESR)**
 - top-down
 - Chef-Etage
- **Verschiedene Muster der emotionalen Reagibilität**
- **auch bei ADHS und affektiven Störungen**

		EI			
		gering	hoch		
DESR	gering	1	3 AP		
	hoch	2 MPH	4 MPH + AP		

Fallbeispiel 2

Johann

- Überweisung von behandelnder Psychotherapeutin
- Therapieresistente Depression und Insomnie
- Schulversagen, droht in 10. Klasse vom Gymnasium ohne Abschluss abzugehen
- GMv Benzodiazepinabusus, Vater daher skeptisch gegenüber Medikation
- 3 Antidepressiva (AD) versucht;

		EI			
		low	high		
DESR	low	1	3		
	high	2	4		

SSRI im Kindes- und Jugendalter

- **Fluoxetin**

- Zulassung: Depressive Störung ab dem 8. Lebensjahr
- Andere Indikationen off-label
- Dosisbereich (5 bis) 10-20 (bis 40) mg
- immer mit niedriger Dosis beginnen, z.B. (5 mg -) 10 mg für 7-14 Tage
- Behandlungsdauer: 6 Monate - 1 Jahr (Empfehlung in den USA 2 Jahre);
- NW: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall, Gerinnungsstörung, Verhaltensaktivierung.
- Blackbox-Warnung wird in den USA aufgehoben
- Lange HWZ

- **Fluvoxamin und Sertralin**

- Zulassung: Zwangsstörung ab dem 8. Lebensjahr
- Andere Indikationen off-label, aber **sehr gute Studienlage für Sertalin bei Depression, Angst – und Zwangsstörungen**
- Dosisbereich 25 - 50 (bis 200) mg
- s.o. (bis auf HWZ !!)

- **Escitalopram:** off-label, in USA zugelassen

- Kurze HWZ

Fallbeispiel 2

Johann

- → **Dann überlegen wir uns das noch einmal neu**
- Nochmals ausführliche Anamnese
- Behandlung eines bisher noch nicht diagnostizierten ADHS mit Equasym retard 30mg
- Völlige Remission der Depression und erfolgreiches Abitur (1er Schnitt) und nun
- Medizinstudium

		EI			
		low	high		
DESR	low	1	3		
	high	2	4		

Fallbeispiel 3

Tom

		EI			
		low	high		
DESR	low	1	3		
	high	2	4		

- Gymnasiast und sehr guter Schüler
- schwere Depression mit generalisierten Ängsten
- von Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken gequält
- wünscht antidepressive Medikation
→ **ABER**
- Angst vor der potentiellen NW Sexualfunktionsstörung
- **Zeitlicher Zusammenhang mit Beitrag zu persistierenden sexuellen Funktionsstörungen im öffentlich-rechtlichem Fernsehen**

Persistent Sexual Dysfunction

- **Bala A et al.:** “ ... **Post-SSRI sexual dysfunction (PSSD)** is a condition in which patients continue to have sexual side effects after discontinuation of SSRI use. **The prevalence of persistent sexual side effects after discontinuing SSRIs is unknown.** The recognition and study of PSSD will increase our knowledge base of this underreported and distressing condition.”
- Studie: Comprehensive review of literature pertaining to PSSD.
- Ergebnis:
 - Common PSSD symptoms include genital anesthesia, pleasure-less or weak orgasm, decreased sex drive, erectile dysfunction, and premature ejaculation.
 - Different theories have been proposed to explain the pathophysiology of PSSD: epigenetic gene expression theory, cytochrome actions, dopamine-serotonin interactions, proopiomelanocortin and melanocortin effects, serotonin neurotoxicity, downregulation of 5-hydroxytryptamine receptor 1A, and hormonal changes in the central and peripheral nervous systems.
 - The diagnosis of PSSD is achieved by excluding all other etiologies of sexual dysfunction.
 - Treating PSSD is challenging, and many strategies have been suggested and tried, including serotonergic antagonists and dopaminergic agonists. **There is still no definitive treatment for PSSD. Low-power laser irradiation and phototherapy have shown some promising results.**
- **CONCLUSION:** PSSD is a debilitating condition that adversely affects quality of life. **Further studies are warranted to investigate the prevalence, pathophysiology, and treatment of PSSD.**

Tianeptin

- Tianeptine does not modify the rate of extracellular serotonin, so it **does not increase or decrease the reuptake of serotonin**.
- **increases serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) uptake in the brain** (in contrast with most antidepressant agents) and **reduces stress-induced atrophy of neuronal dendrites**.
- **a weak action on Mu opioid receptors** has been described that could explain the release of dopamine in the limbic system and its participation in the modulation of glutamatergic mechanisms.
- no first-pass hepatic metabolism, high bioavailability, limited distribution and **rapidly eliminated**.
- **not primarily metabolised by the hepatic cytochrome P450 system, indicating less likelihood of drug-drug interactions;**
- appears to be as effective as fluoxetine, sertraline, (....),
- Chronic administration of tianeptine does not alter the density or affinity of more than a hundred classical receptors related to depression.
- **Tianeptine as a glutamatergic modulator**, among other mechanisms, allows us to approach depression from a different point of view than other antidepressants.
- **Dosierung 3 x 12,5 mg**

Fallbeispiel 4

Sepp

- Asperger Syndrom, Zwang und Depression
- Fluvoxamin → Sertralin UND Tilidin
- Nach Internetrecherche und Austausch in Foren besteht er auf Behandlung mit
- → Tianeptin

Das Ende der Serotoninhypothese?

Und was nun?

- Ende Juli 2022 Whatsapp-Nachricht eines befreundeten Psychotherapeuten aus Panama City mit Hinweis auf Review-Artikel in *Molecular Psychiatry*
- Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T. *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Ein Co-Autor ist Michael P. Hengartner (Department of Applied Psychology, University of Applied Sciences, Zürich)
- Auf ihn komme ich gleich noch einmal zurück

Vielen Dank an Sergio Rodriguez

Das Ende der Serotoninhypothese – Und was nun?

- Lesbare Übersichtsarbeit: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/side-effects/202207/decisive-blow-the-serotonin-hypothesis-depression>
 - **“help to restore the brain’s chemical balance”**
 - **“bring serotonin levels closer to normal”**
 - **“‘adjusting’ or ‘affecting’ neurotransmitter levels”**
- Meine Erfahrung:
 - bei den einen wirkt es sehr gut und sie bestehen auf einem Beitrag des Medikaments
 - bei anderen wirkt nicht oder nur wenig

→ Umdenken in der Praxis erforderlich

Medikamentöse Beeinflussung von psychischen Störungen (noch alte Folie - 2006)

- **Durch Pharmakotherapie soll das Gehirn**
 - für einen bestimmten Zeitraum **lernbereiter** gemacht werden,
 - um so therapeutische **Prozesse** zu **erleichtern** und
 - letztlich Gehirnstrukturen im Sinne der **neuronalen Plastizität** dauerhaft in eine positive Richtung zu beeinflussen.

Das Ende der Serotoninhypothese – Und was nun?

- Ich stelle schon längere Zeit nicht mehr die Serotoninhypothese in den Fokus der SSRI-Aufklärung
- War hilfreich, um langsamen Wirkeintritt und Dauer empfohlenen der Einnahme zu erklären
- Fokus in der Aufklärung nun auf
- **erhöhter Stressresistenz** und
- **Neuroplastizität**
 - gehe ich eher nicht darauf ein
 - versteht kaum jemand, kann ich auch nicht gut erklären
- Zitate Susannah Murphy (Vortrag 16.09.2022):
 - „lifts some of the stress of work or school“,
 - „you interact better with others“,
 - „SSRI reduce amygdala reactivity“,
 - „reduces reactivity to negative stimuli“,
 - „reduces amygdala response to anger“,
 - „bad days are less frequent“,

Fallbeispiel 4

Fiona

		EI			
		low	high		
DESR	low	1	3		
	high	2	4		

- „Ich bin eine Hexe“
- Gymnasiastin, droht von Schule abzugehen
- Eltern getrennt, lebt bei Vater, der auch mit ihr kiff
- Mutter gekränkt, nur negative und abwertende Interaktionen
- Diagnosen: Depression mit NSSV und SUD
- Therapie: Fluoxetin 20 mg → 40 mg und KVT
- **→ ABER**
- Keine Verbesserung / Änderung der Symptomatik
- **→ Dann überlegen wir uns das noch einmal neu**

Fallbeispiel 4

Fiona

		Ei		
		low	high	
DESR	low	1	3	
	high	2	4	

- Nochmals ausführliche Anamnese (nur mit Patientin)
- „Ich war schon immer unkonzentriert und unruhig“
- Nach Rücksprache mit Psychotherapeutin
- → Equasym retard 30 mg, um Schule zu stabilisieren
- deutliche Stabilisierung in allen Funktionsbereichen
- kiffte kaum mehr, ist deutlich sortierter im Gespräch
- setzt Fluoxetin in Sommerferien 2022 ab
- Termin Mitte 09/2022: Absetzen habe ihr nicht gut getan, berichtet wieder von mehr Wut auf andere in sozialen Situationen, weil sie sich leichter gestresst fühle
- Erneuter Beginn mit Fluoxetin auf ihren Wunsch hin

Aus aktuellem Anlass

- Dokumentation zum Thema Abhängigkeit von Antidepressiva in der ARD am Montag 12.09.2022 um 23:05 Uhr:
- [Video: Helfen Antidepressiva? - Reportage & Dokumentation - ARD | Das Erste](#)
- Bei Professor Hegerl wurde hervorgehoben, dass er so gut wie nie Abhängigkeiten von Antidepressiva hat,
- Bei Professor Bschor wurde genau das Gegenteil hervorgehoben, er wurde als Warner vor Antidepressiva dargestellt, weil sie häufig abhängig machen können.
- Prof. Hengartner sagt in diesem Beitrag: „Wer wird denn depressiv? Das sind die allein erziehenden Mütter, das sind die Arbeitslosen.“

Probleme bei der Verschreibung von Melatonin

Bei Kindern und Jugendlichen mit der Symptomatik einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens oder der Symptomatik einer Schlafstörung wird nach Ausführungen der Gemeinsamen Prüfstelle nicht die Schwelle erreicht, welche allgemein für eine grundrechtskonforme erweiterte Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Sinne eines Off-Label-Use für die Verordnung von Circadin oder Slenyto zu erfordern wäre.

Denn ADHS und Schlafstörungen sind nach Bewertung der Gemeinsamen Prüfstelle weder lebensbedrohliche noch die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen.

Auch die Diagnose Verhaltensauffälligkeiten sind von ausgeprägte Impulsivität, starke Unruhe sowie ausgeprägten Einschlafstörung bei Jugendlichen keine ausreichende Begründung für die Verordnung Melatonin-haltige Arzneimittel wie Circadin oder Slenyto im Off-Label-Use.

Ebenso wenig werden Diagnosen wie nichtorganische Störung des Schlaf und Wachrhythmus, die sich ungünstig auf die Lebensqualität des Kindes sowie dessen Aufmerksamkeit und Konzentration auswirken, anerkannt.

Einzelprüfanträge bei Off-Label-Use

Einzelprüfanträge zum Einsatz von Circadin® bei Erwachsenen unter 55 Jahren mit Diagnosen wie Angst, depressive Störung oder Schlafstörungen bei sekundären Insomnien (z. B. aufgrund komplexer Schmerzsymptomatik) liegen vor und wurden seitens der Gemeinsamen Prüfungsstelle als Off-Label-Use mit Nachforderungen beschieden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit der Symptomatik einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens oder der Symptomatik einer Schlafstörung wird nach Ausführungen der Gemeinsamen Prüfungsstelle nicht die Schwelle erreicht, welche allgemein für eine grundrechtskonforme erweiterte Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Sinne eines Off-Label-Use für die Verordnung von Circadin® oder Slenyto® zu fordern ist. Denn ADHS und Schlafstörungen sind nach Bewertung der Gemeinsamen Prüfungsstelle weder lebensbedrohliche noch die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen.

Auch die Diagnose Verhaltensauffälligkeit im Sinne von ausgeprägter Impulsivität, starker Unruhe sowie ausgeprägten Einschlafstörungen bei Jugendlichen ist keine ausreichende Begründung für eine Verordnung Melatonin-haltiger Arzneimittel wie Circadin® oder Slenyto® im Off-Label-Use.

Ebenso wenig werden Diagnosen wie nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, die sich ungünstig auf das Lernverhalten des Kindes sowie dessen Aufmerksamkeit und Konzentration auswirken, anerkannt.

- unte
- Die
- Arzt
- Kind
- ter
- chr
- orga
- stell
- Mel
- zur
- mitt
- mitt
- legu

Zentrale Rolle des Gesprächs

- Eine ausführliche Aufklärungsgespräch ist essentiell
- basierend auf den
- Ethischen Grundlagen in der Medizin (z.B. Veatch 1991¹):
 - beneficence, nonmaleficence, autonomy, fidelity, veracity, justice
- Autonomie: freiwillige Zustimmung
- Wahrhaftigkeit: volle Information, auch über Nebenwirkungen (maleficence)
- Justice, denn: in Settings mit wenig Ressourcen kann eine Medikation weniger schädlich sein (nonmaleficence) als andere Interventionen z.B. Schulausschluss, Fremdunterbringung, Gefängnis oder auch jahrelange psychosoziale Interventionen (z.B. auch eine Psychotherapie) ohne Verbesserung der Grundproblematik

¹ Veatch R.M. The Patient-Physician Relation: The Patient As Partner, Part 2. Bloomington, IN: Indiana University Press; 1991

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Gerhard Libal
Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie
Wagnerstrasse 65, D-89079 Ulm
Email: g.libal@praxis-libal.eu
Tel.: 0049-731-71806060