

手术患者参与药物临床试验影响因素的调查问卷

党浠钮, 户嘉祺, 张丹婷, 杨 研, 张思敏, 赵 玲*

西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月3日; 录用日期: 2024年6月26日; 发布日期: 2024年7月3日

摘 要

目的: 对即将手术的患者进行参与药物临床试验意愿的调查问卷, 调查其参与或拒绝临床试验的影响因素, 以便找出患者拒绝临床试验的因素, 为药物临床试验工作的顺利开展提供指导。方法: 参考已经过信效度检验的调查问卷, 对某三甲医院的普外科、妇科、耳鼻喉科、泌尿外科、甲乳外科即将进行手术的患者进行现场问卷调查, 发放问卷200份, 已全部收回。结果: 除了患者的年龄、文化程度、有无子女、家庭收入、医药费来源是影响患者参与药物临床试验的因素外, 医院、医生的信任度, 以及医生的建议, 是否可以造福自己是患者参与药物临床试验的重要影响因素; 患者对药物副作用的担心, 他人的意见, 对药物临床试验相关材料的阅读是患者拒绝临床试验的重要影响因素; 有29%的患者愿意参与临床试验, 其中43.1%愿意为医学研究做贡献, 有44.82%的患者在意临床试验是否可以造福自己, 比如经济补贴, 享受更多医疗检测等。有71%的患者拒绝参加药物临床试验, 77.46%的患者拒绝参加的原因是担心药物的副作用和不良反应, 45.07%的患者不参与的原因是对医院和医生不信任。结论: 影响患者参与药物临床试验的因素包括患者的年龄, 自身文化, 有无子女, 家庭收入, 医药费来源, 医院、医生的信任度, 以及医生的建议, 患者对药物副作用的担心, 对药物临床试验相关材料的阅读。

关键词

药物临床试验, 调查问卷, 参与意愿

A Questionnaire on Influencing Factors of Surgical Patients Participating in Drug Clinical Trials

Xiniu Dang, Jiaqi Hu, Danting Zhang, Yan Yang, Simin Zhang, Ling Zhao*

Department of Anesthesiology, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 3rd, 2024; accepted: Jun. 26th, 2024; published: Jul. 3rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 党浠钮, 户嘉祺, 张丹婷, 杨研, 张思敏, 赵玲. 手术患者参与药物临床试验影响因素的调查问卷[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 28-35. DOI: 10.12677/acm.2024.1471976

Abstract

Objective: To investigate the influencing factors of participating in drug clinical trials or refusing clinical trials for patients about to be operated, so as to find out the factors of patients refusing clinical trials and provide guidance for the development of drug clinical trials. **Methods:** With reference to the questionnaire that has been verified for reliability and validity, a field questionnaire survey was conducted among the patients who were about to undergo surgery in the department of general surgery, gynecology, ENT, urology, and nail and milk surgery of the Class A tertiary hospital. 200 questionnaires were distributed and all of them were recovered. **Results:** Patients' age, education level, children or not, family income, sources of medical expenses, trust of hospitals and doctors, as well as doctors' suggestions were important factors influencing patients' participation in drug clinical trials. Patients' concern about the side effects of drugs and the reading of relevant materials of drug clinical trials are important factors influencing patients' rejection of clinical trials. 29% of patients are willing to participate in clinical trials, of which 43.1% are willing to contribute to medical research, and 44.82% care about whether clinical trials can benefit themselves, such as financial subsidies and more medical tests. 71% of the patients refused to participate in drug clinical trials, 77.46% of the patients refused to participate because they were worried about the side effects and adverse reactions of the drug, and 45.07% of the patients did not participate because they did not trust the hospital and doctors. **Conclusions:** The factors influencing patients' participation in drug clinical trials include patients' age, culture, children, family income, sources of medical expenses, trust of hospitals and doctors, as well as doctors' recommendations, patients' concern about drug side effects, and reading of related materials of drug clinical trials.

Keywords

Drug Clinical Trials, Questionnaire, Willingness to Participate

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物临床试验是为了验证中国上市药物的安全性和有效性而进行的人体研究。通过系统性研究，确认试验药物在临床实际应用中的疗效和安全性，同时了解其作用、不良反应，以及在人体内的吸收、分布、代谢和排泄情况[1]。临床试验是新药从实验室进入临床应用的必经阶段，对推进医疗事业的发展和进步具有重要意义，患者对参与药物临床试验的积极性是保证其顺利实施的重要条件。然而，近年来国内外大量文献表明在实际药物临床试验中，患者的积极性和参与度都很低，约为10%~15%，最终导致无法招募和留住足够数量的受试者，影响药物临床试验的开展[2] [3]，究其主要原因还是患者对药物临床试验的认知和看法上有些偏颇，为了更好的了解其中的原因，本试验的目的是针对即将手术的患者，调查其参与药物临床试验以及拒绝临床试验的影响因素。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

2024年1月~3月于西安医学院第一附属医院普外科、妇科、耳鼻喉科、泌尿外科、甲乳外科进行手

术的患者。

2.2. 研究方法

采用现场调查法，对调查问卷进行编号，随机抽取涉及手术的患者，解释其研究目的并征得患者同意后，使用已经过信效度检验的调查问卷进行问询并填写，之后收回调查问卷，对调查问卷内容进行分析、统计。

2.3. 调查内容

参考已经过信效度检验的调查问卷[4]，调查问卷内容详见表 1。

Table 1. Questionnaire of factors related to drug clinical trials
表 1. 药物临床试验相关影响因素调查表

影响因素	类别	参与人数 例(%)	拒绝人数 例(%)	X ²	p
性别	男	28 (26.42)	78 (73.58)	0.7319	0.3923
	女	30 (31.91)	64 (68.09)		
年龄	16 岁~29 岁	3 (15.79)	16 (84.21)	11.270	0.0237
	30 岁~39 岁	12 (28.57)	30 (71.43)		
	40 岁~49 岁	19 (38.00)	31 (62.00)		
	50 岁~59 岁	18 (40.00)	27 (60.00)		
	60 岁以上	6 (13.64)	38 (86.36)		
	文盲	3 (13.64)	19 (86.36)		
文化程度	小学	9 (22.50)	31 (77.50)	10.966	0.0450
	中学	13 (22.41)	45 (77.59)		
	专科	19 (42.22)	26 (57.78)		
	本科	12 (40.00)	18 (60.00)		
	研究生及以上	2 (40.00)	3 (60.00)		
	农民	12 (20.34)	47 (79.66)		
职业	公务员	5 (40.91)	13 (59.09)	4.885	0.2993
	职员	11 (36.00)	32 (64.00)		
	离退休	10 (11.76)	30 (88.24)		
	自由职业	4 (42.86)	20 (57.14)		
民族	汉族	56 (29.17)	136 (70.83)	0.0648	0.7991
	其他	2 (25.00)	6 (75.00)		
宗教信仰	有	17 (45.95)	20 (54.05)	6.3317	0.0119
	无	41 (25.15)	122 (74.85)		
有无子女	有	40 (24.10)	126 (75.90)	5.5626	0.0183
	无	18 (52.94)	16 (47.06)		
婚姻状况	已婚	47 (27.17)	126 (72.83)	2.0897	0.1483
	未婚	11 (40.74)	16 (59.26)		
收入	<3000 元/月	10 (40.00)	15 (60.00)	9.2196	0.0417
	3000~6000 元/月	27 (38.03)	44 (61.97)		
	6000~8000 元/月	13 (19.70)	53 (80.30)		
	8000 元/月以上	8 (21.05)	30 (78.95)		
医药费来源	自费	21 (40.38)	31 (59.62)	4.4234	0.0355
	医保	37 (77.08)	111 (22.92)		
对医院的信任度	不相关	5 (31.25)	11 (68.75)	11.2817	0.0035
	否	12 (15.58)	65 (84.42)		
	是	41 (38.32)	66 (61.68)		

续表

对医生的信任度	不相关	4 (25.00)	12 (75.00)	14.7246	0.0006
	否	11 (14.29)	66 (85.71)		
	是	43 (40.19)	64 (59.81)		
担心副作用	不相关	6 (33.33)	12 (66.67)	8.4220	0.0148
	否	18 (47.37)	20 (52.63)		
	是	34 (23.61)	110 (76.39)		
觉得像试验品	不相关	7 (35.00)	13 (65.00)	6.6244	0.0364
	否	19 (43.18)	25 (56.82)		
	是	32 (23.53)	104 (76.47)		
对医学研究做贡献	不相关	13 (35.14)	24 (64.86)	6.5128	0.0385
	否	20 (20.62)	77 (79.38)		
	是	25 (37.88)	41 (62.12)		
他人的意见	不相关	17 (44.74)	21 (55.26)	6.2759	0.0434
	否	6 (33.33)	12 (66.67)		
	是	35 (24.31)	109 (75.69)		
医生的意见	不相关	4 (26.67)	11 (73.33)	12.5245	0.0019
	否	12 (15.38)	66 (84.62)		
	是	42 (39.25)	65 (60.75)		
造福他人	不相关	12 (34.29)	23 (65.71)	6.1100	0.0471
	否	20 (20.83)	76 (79.17)		
	是	26 (37.68)	43 (62.32)		
造福自己	不相关	7 (43.75)	9 (56.25)	12.3895	0.0020
	否	12 (15.19)	67 (84.81)		
	是	39 (37.14)	66 (62.86)		
对现在治疗不满意	不相关	15 (31.91)	32 (68.09)	0.4300	0.8065
	否	23 (26.74)	63 (73.26)		
	是	20 (29.85)	47 (70.15)		
害怕遭到差别待遇	不相关	17 (34.00)	33 (66.00)	4.0286	0.1334
	否	21 (28.00)	54 (72.00)		
	是	20 (26.67)	55 (73.33)		
想得到更多的管理和监测	不相关	8 (44.44)	10 (55.56)	13.5634	0.0011
	否	11 (14.29)	66 (85.71)		
	是	39 (37.14)	66 (62.86)		
阅读同意条款	一点也不	9 (19.57)	37 (80.43)	7.8685	0.0488
	较少	12 (25.00)	36 (75.00)		
	一般	14 (26.42)	39 (73.58)		
	非常多	23 (43.40)	30 (56.60)		
阅读试验程序	一点也不	8 (17.39)	38 (82.61)	8.1265	0.0435
	较少	13 (27.08)	35 (72.92)		
	一般	15 (27.27)	40 (72.72)		
	非常多	22 (43.14)	29 (56.86)		
阅读药品试验	一点也不	8 (17.40)	38 (82.60)	8.8501	0.0314
	较少	12 (26.09)	34 (73.91)		
	一般	13 (25.49)	38 (74.51)		
	非常多	25 (43.86)	32 (56.14)		

2.4. 统计学方法

采用 spss27 软件进行统计分析；使用百分比进行一般统计描述，一般人口学特征的关系通过 χ^2 检验进行分析，在单因素分析基础上进行多因素非条件 Logistic 回归进行影响因素分析，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 患者一般信息统计

发放调查问卷 200 份,回收 200 份。男 106 例(53%),女 94 例(47%),年龄以 30~60 岁为主,占(90.5%),40%的患者文化程度为专科以上,职业排行前 3 位分别为农民(29.5%),职员(21.5%),自由职业(17%),83%的患者有子女,18.5%的患者有宗教信仰,86.5%的患者已婚,月收入以 3000~6000 元为主,占 35.5%,74%的患者有医保。

3.2. 相关影响因素的统计分析

除了患者的年龄,文化程度,有无子女,家庭收入,医药费来源是影响患者参与药物临床试验的因素外,医院、医生的信任度,以及医生的建议,可以造福自己是患者参与药物临床试验的重要影响因素;患者对药物副作用的担心,他人的意见,对药物临床试验相关材料的阅读是患者拒绝临床试验的重要影响因素;有 29%的患者愿意参与临床试验,其中 43.1%愿意为医学研究做贡献,有 44.82%的患者在意临床试验是否可以造福自己,比如经济补贴,享受更多医疗检测等。有 71%的患者拒绝参加药物临床试验,77.46%的患者拒绝参加的原因是担心药物的副作用和不良反应,45.07%的患者不参与的原因是对医院和医生不信任。见表 1。

将单因素分析有意义的变量纳入进行多因素 logistic 回归分析结果显示影响患者参与药物临床试验的因素包括患者的年龄,自身文化,有无子女,家庭收入,医药费来源,医院、医生的信任度,以及医生的建议,患者对药物副作用的担心,对药物临床试验相关材料的阅读。年龄在 40~49 岁和 50~59 岁患者分别是年龄在 16~29 岁患者参加药物临床试验人数的 4.721 倍和 4.932 倍;有子女的患者参加药物临床试验人数是无子女的 3.149 倍;文化程度在专科、本科、研究生及以上的患者分别是文盲患者人数的 4.143 倍、3.921 倍和 3.935 倍;月收入在 6000~8000 元/月和 8000 元以上患者参加药物临床试验分别是月收入小于 3000 元患者人数的 0.312 倍和 0.349 倍;有宗教信仰患者参与临床试验是无宗教信仰患者人数的 3.471 倍;有医保患者参与药物临床试验的是自费人数的 2.346 倍;对医院、医生有信任的参与药物临床试验的患者分别是无信任人群的 4.629 倍和 4.893 倍;对医生建议采纳的患者参与药物临床试验人数是不采纳患者的 4.698 倍;对药物临床试验的副作用担心并觉得自己是“试验品”想法的患者参与药物临床试验的人数是没有这样想法的 0.286 倍和 0.326 倍;愿意对医学研究做贡献并造福他人的受试者人数是不愿意的 1.896 倍和 1.868 倍;想造福自己并获得更多管理和检测的受试者人数是没有这样想法的 3.472 倍和 3.564 倍;对于非常仔细阅读药物临床试验相关材料是一点不读的人群的 3 倍多。见表 2。

Table 2. Analysis of influencing factors of respondents' willingness to participate in drug clinical trials

表 2. 调查对象药物临床试验参与意愿影响因素分析

影响因素	参与意愿	
	OR	95% CI
年龄(以“16 岁~29 岁”为参照)		
30 岁~39 岁	2.473	2.107~2.742
40 岁~49 岁	4.721	4.126~5.147*
50 岁~59 岁	4.932	4.245~5.942*
60 岁以上	0.831	0.642~1.011
子女(以“无”为参照)		
有	3.149	2.536~2.729*

续表

文化程度(以“文盲”为参照)		
小学	1.823	1.034~2.234
中学	1.745	1.052~2.201
专科	4.153	3.546~5.734*
本科	3.921	3.542~4.732*
研究生及以上	3.935	3.457~4.821*
月收入(以“<3000 元/月”为参照)		
3000~6000 元/月	0.876	0.527~1.231
6000~8000 元/月	0.312	0.132~0.673*
8000 元/月以上	0.349	0.135~0.684*
宗教信仰(以“无”为参照)		
有	3.471	2.564~3.895*
医药费来源(以“自费”为参照)		
医保	2.346	2.015~2.654*
对医院的信任度(以“否”为参考)		
是	4.629	4.107~5.043*
对医生的信任度(以“否”为参考)		
是	4.893	4.249~5.143*
对医生的建议(以“否”为参考)		
是	4.698	4.148~5.095*
担心副作用(以“否”为参考)		
是	0.286	0.105~0.402*
觉得像试验品(以“否”为参考)		
是	0.326	0.125~0.628*
对医学研究做贡献(以“否”为参考)		
是	1.896	1.543~2.346*
他人的意见(以“否”为参考)		
是	0.867	0.517~1.103
造福他人(以“否”为参考)		
是	1.868	1.528~2.273*
造福自己(以“否”为参考)		
是	3.472	3.014~3.863*
想得到更多的管理和检测(以“否”为参考)		
是	3.564	3.023~4.103*
阅读同意条款(以“一点也不”为参照)		
较少	1.227	0.867~1.548
一般	1.874	1.341~2.372*
非常多	3.469	2.961~3.879*
阅读试验程序(以“一点也不”为参照)		
较少	1.428	0.908~1.861
一般	1.924	1.427~2.437*
非常多	3.572	3.012~3.901*
阅读药品试验(以“一点也不”为参照)		
较少	1.365	0.872~1.749
一般	1.889	1.389~2.396*
非常多	3.796	3.247~4.205*

注*为 $p < 0.05$ 。

4. 讨论

近年来，在中国开展的药物临床试验日益增多，国际多中心试验的重心也不断向我国偏移，越来越多的研究开始重视影响患者参与临床试验的相关因素。本文的与国外相关文献[5]有相似的研究结果，如

影响患者参与临床试验的因素有：利己主义动机、相关经济补贴及对医院、医生的信任度等，同时，我们的研究也发现某些因素也影响患者入组的积极性，如患者自身文化、有无子女、家庭收入、医药费来源、对药物副作用的担心及对药物临床试验相关材料的阅读等。

在我们的研究中发现，不同年龄段在参与药物临床试验的情况存在显著差异，年龄在 40~49 岁和 50~59 岁这两个阶段愿意参加药物临床试验人数分别占 38% 和 40%，而年龄在 16~29 岁的患者参与人数只占 15.79%，在这群人中有 82.33% 是在意药物临床实验的经济补贴的，有 74.32% 是自费医疗的，有 54.42% 的患者月收入低于 3000 元，主要原因可能是中年人的家庭经济压力较大，而且一般都会有子女，家庭的花费较高，因此，在没有医保报销的情况下，药物临床试验所带来的经济补贴对于他们来说更有意义。曹羽明等人[6]研究也提出年龄较大的患者更倾向于同意参与药物临床试验，与本试验的研究结论基本一致。同时，我们的研究发现经济补贴的在同意参与药物临床试验人群中占比很高，因此有人认为[7]，如果没有经济补贴的激励，招募受试者将是一个缓慢的过程，可能会阻碍新药开发的进展，Rajesh 等[8]人的研究结果也表明人们普遍接受在招募受试者时给予金钱奖励，这往往是成功完成临床试验的必要组成部分。

文化程度作为另一个影响参与药物临床试验的因素，在很多研究中都被提到，其结论普遍认为[9]文化程度越高，参与药物临床试验的可能性越大，本试验中我们发现专科以上参与药物临床试验的占比 56.9%，这些人耐心阅读试验相关材料占比 65.32%，原因可能是较高的文化水平对药物临床试验的认知也高，因此对药物临床试验的安全性越了解，越能减少对药物临床试验的恐惧感，但也有文章[10]认为，文化程度越高的人群，更能认识到临床试验的不良后果，从而抗拒药物临床试验，另一方面，文化程度较高的人群收入水平也较高，对临床试验的参与兴趣反而更低。

我们研究发现有宗教信仰的患者中有 45.85% 的人群愿意参与药物临床试验，可能是由于宗教信仰的影响，他们更愿意为医疗事业的发展贡献自己的力量：愿意为医疗事业做贡献，造福他人分别占参与人员的 43.1% 和 44.8%，而这些人有 75.32% 是年轻人群，与 Malou 等人[11]的研究结果相似：年轻人参加药物临床试验的动机既是个人利益，也是帮助他人。本试验研究结果表明对医院和医生的信任人群更容易同意参加临床试验，与 Felix 等人[5]的研究结果一致，医患之间的信任是影响患者参与临床试验的重要因素之一，因此，在跟患者沟通和交流上，医护人员需要更多的耐心和关爱，与患者建立良好的信任，提高患者参与药物临床试验的积极性。

患者对药物的不良反应的担心以及觉得自己像是试验品是阻碍其参与临床试验的重要因素，在国内外很多研究[12]-[14]，都表明了这两个因素是阻碍患者参与药物临床试验的主要原因，因此，医护人员需要对患者有耐心的对药物临床试验的相关内容和知情同意书进行仔细的说明，同时，我们发现愿意仔细阅读药物临床试验知情同意书的患者参与度也越高。因此，作为研究者，需要对知情同意书内容进行优化，不拘泥于冗长的文字叙述，可以采用图片，影像，以及动画的方式使得患者更加理解整个试验过程和相关权益，另外，研究者也需要提高自身共情能力，多站在患者的角度思考问题，注重患者自身利益，只有真正理解并践行这些要素，我们才能真正保护好受试者并促进试验研究的顺利进行。

5. 结论

综上所述，中年，有子女，收入偏低，文化较高，有耐心了解临床药物试验，有宗教信仰并且对医生信任的患者更容易参与药物临床试验，另外我们更应该在各种媒体上加大药物临床试验的宣传力度，让公众更好的了解药物临床试验，提高其参与临床试验的积极性和主动性，从而更好的保障药物临床试验的顺利开展，以推动中国医疗事业的发展和进步。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局令第3号: 药物临床试验质量管理规范[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(1): U005.
- [2] Kadam, R.A., Borde, S.U., Madas, S.A., *et al.* (2016) Challenges in Recruitment and Retention of Clinical Trial Subjects. *Perspectives in Clinical Research*, **7**, 137-143. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.184820>
- [3] Fogel, D.B. (2018) Factors Associated with Clinical Trials That Fail and Opportunities for Improving the Likelihood of Success: A Review. *Contemporary Clinical Trials Communications*, **11**, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.001>
- [4] 蔡小丽. 患者对麻醉药物临床试验同意状况的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2008.
- [5] Bergmann, F., Matzneller, P., Weber, M., Yeghiazaryan, L., Fuereder, T., Weber, T. and Zeitlinger, M. (2022) Perception of Clinical Research among Patients and Healthy Volunteers of Clinical Trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **78**, 1647-1655. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03366-3>
- [6] 曹羽明, 曹越, 徐影, 等. 潜在受试者对药物临床试验认知的调查[J]. 医药导报, 2017, 36(2): 226-230.
- [7] Iltis, A.S. (2009) Payments to Normal Healthy Volunteers in Phase 1 Trials: Avoiding Undue Influence While Distributing Fairly the Burdens of Research Participation. *The Journal of Medicine and Philosophy*, **34**, 68-90. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhn036>
- [8] Ranjan, R., Agarwal, N.B., Kapur, P., Marwah, A. and Parveen, R. (2019) Factors Influencing Participation of Healthy Volunteers in Clinical Trials: Findings from a Cross-Sectional Study in Delhi, North India. *Patient Prefer Adherence*, **13**, 2007-2015. <https://doi.org/10.2147/PPA.S206728>
- [9] Fisher, J.A., Mcmanus, L., Wood, M.M., Cottingham, M.D., Kalbaugh, J.M., Monahan, T. and Walker, R.L. (2018) Healthy Volunteers' Perceptions of the Benefits of Their Participation in Phase I Clinical Trials. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, **13**, 494-510. <https://doi.org/10.1177/1556264618804962>
- [10] Almeida, L., Azevedo, B., Nunes, T., Vaz-da-Silva, M. and Soares-da-Silva, P. (2007) Why Healthy Subjects Volunteer for Phase I Studies and How They Perceive Their Participation? *European Journal of Clinical Pharmacology*, **63**, 1085-1094. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0368-3>
- [11] Luchtenberg, M., Maeckelberghe, E., Locock, L., Powell, L. and Verhagen, A.A. (2015) Young People's Experiences of Participation in Clinical Trials: Reasons for Taking Part. *The American Journal of Bioethics*, **15**, 3-13. <https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1088974>
- [12] 余立平, 曹羽明, 张元珍. 影响公众参与药物临床试验的原因及对策分析[J]. 中国社会医学杂志, 2017, 34(3): 233-236.
- [13] 郭晋敏, 杨楚, 张莉, 等. 住院患者对药物临床试验的参与意向及行为分析[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(11): 1025-1028.
- [14] Wang, Z., Chen, G., Liu, X., Liu, C., Song, Q. and Wang, J. (2021) The Motivations, Barriers, and Sociodemographic Characteristics of Healthy Chinese Volunteers in Phase I Research. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **77**, 557-568. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03040-6>